

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 05-201993

(43)Date of publication of application : 10.08.1993

(51)Int.Cl.

C07D233/88

A61K 31/415

A61K 31/415

A61K 31/425

A61K 31/53

C07D277/54

C07D487/04

C07D513/04

(21)Application number : 04-222325

(71)Applicant : OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 21.08.1992

(72)Inventor : MIYAJIMA KEISUKE
YASUI BONPEI
MOTOYAMA MASAOKI
ISHIKAWA SHINTARO
YASUMURA KOICHI

(30)Priority

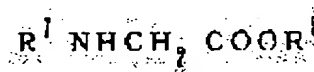
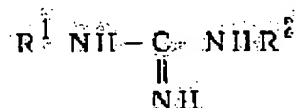
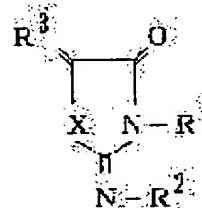
Priority number : 03215621 Priority date : 27.08.1991 Priority country : JP

(54) MAILLARD REACTION-INHIBITING AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new Maillard reaction-inhibiting agent containing a specific compound as an active ingredient and useful for the treatment of diseases accompanied by diabetic complications and aging.

CONSTITUTION: The objective inhibiting agent contains one or more of a compound of formula I [R1 is H, lower alkyl, etc.; R2 is NHR4, N=R6 (R4 is H, phenylsulfonyl which may have one to three of substituents such as halogeno and nitro groups on the phenyl ring, etc.; R6 is lower alkylidene, lower alkenylidene, etc.); R3 is two hydrogen atoms, phenyl lower alkylidene which may have R3 is two hydrogen atoms, phenyl lower alkylidene which may have a substituent such as halogen on the phenyl ring; X is -S-, -N(R7) (R7 is H, lower alkyl, etc.); but R1 and R4, R4 and R7 are combined with each other to form an oxoethylene group, etc.] as an active ingredient. The compound of formula I is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III (R8 is ester residue) in a solvent such as methanol preferably at 60-100° C. For example, 2-isopropylidenehydrazonoimidazolidin-4-one.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

* NOTICES *

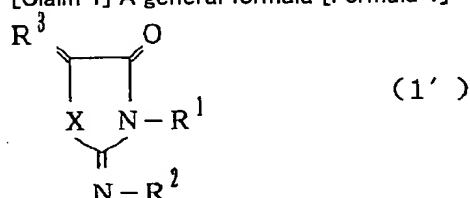
Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] A general formula [Formula 1]



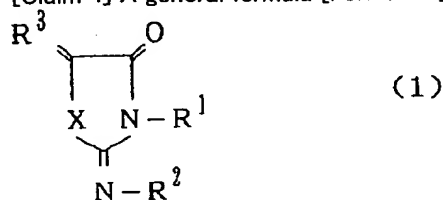
R1 among [type A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group, A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl radical which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl radical is shown. R2 Radical - NHR4 {R4 on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl group which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl radical or radical-CO-NHR5 (R5 shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) } is shown or it is R2. Radical-N=R6 {R6 Low-grade alkylidene radical, On the low-grade alkylidene radical which has 1-2 low-grade cycloalkyl radicals, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene radical which has had 1-3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group. The phenoxy low-grade alkylidene radical which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene radical, a low-grade cyclo alkylidene radical, or a phenyl ring is shown. } is shown and it is R3. The phenyl low-grade alkylidene radical or phenyl low-grade alkenylidene radical which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is -S- or -N (R7). - (R7 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) It is shown and is R1. R4 or R4 R7 Oxo-ethylene may be formed unitedly. However, R1 A hydrogen atom and R3 By two hydrogen atoms, and when X is -S- R2 Radical - NHR4 (phenyl sulfonyl group which R4 has had the lower alkoxy group on a hydrogen atom or a phenyl ring), R2 [or] -- radical-N=R6 (R6 -- a low-grade alkylidene radical and phenyl ring top -- a halogen atom --) Don't be the phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the nitro group on the phenyl low-grade alkylidene radical which has had the substituent chosen from a nitro group, a hydroxyl group, and a lower alkoxy group, or a phenyl ring. R1 [furthermore,] A hydrogen atom and R2 Radical-N=R6 and the case where X is -S- or -NH- R3 R6 Don't be a phenyl low-grade alkylidene radical at coincidence. Furthermore, it is R2 again. Radical - NHR4 and R3 It is R1, when it is two hydrogen atoms and X is -S-. R4 Don't form oxo-ethylene unitedly.] The compound come out of and shown, or its salt.

[Claim 2] R1 a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group -- it is -- R2 Radical-NHR4 it is -- or -- R2 [or] Radical-N=R6 {-- R6 shows a low-grade alkylidene radical, a low-grade alkylidene radical which has 1-2 low-grade cycloalkyl radicals, a phenyl low-grade alkylidene radical which has had a carboxyl group on a phenyl ring, a phenyl low-grade alkenylidene radical, a low-grade alkenylidene radical, or a low-grade cyclo alkylidene radical. } -- it is -- R3 two hydrogen atoms or a phenyl low-grade alkenylidene radical -- it is -- X -N(R7)- it is -- R1 R4 forming oxo-ethylene unitedly -- there is nothing -- R2 Radical-NHR4 it is -- a case -- surely -- R4 R7 A compound according to claim 1 which joins together and forms oxo-ethylene, or its salt.

[Claim 3] R1 A hydrogen atom, a carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, It is a phenoxy low-grade alkanoyl radical or a low-grade cycloalkyl radical which has had a low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring. R2 Radical-NHR4 it is -- or -- R2 [or] Radical-N=R6 {-- R6 -- a low-grade alkylidene radical -- On a phenyl ring, a halogen atom, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, A phenyl low-grade alkylidene radical which has had a substituent chosen from a hydroxyl group and a halogenation low-grade alkyl group, A phenoxy low-grade alkylidene radical which has had a carboxyl group on a phenyl low-grade alkenylidene radical which has had a nitro group on a phenyl ring, or a phenyl ring is shown. It is) and is R3. It is a phenyl low-grade alkylidene radical or a phenyl low-grade alkenylidene radical which has had two hydrogen atoms and a substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring. X is -S-, and it is R1. R4 and R4 R7 They are a compound according to claim 1 which joins together and does not form oxo-ethylene,

or its salt.

[Claim 4] A general formula [Formula 2]



R1 among [type A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group, A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl radical which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl radical is shown. R2 Radical - NHR4 {R4 on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl group which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl radical or radical-CO-NHR5 (R5 shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) } is shown or it is R2. Radical-N=R6 {R6 Low-grade alkylidene radical, On the low-grade alkylidene radical which has 1-2 low-grade cycloalkyl radicals, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene radical which has had 1-3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene radical which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene radical, a low-grade cyclo alkylidene radical, or a phenyl ring is shown. } is shown and it is R3. The phenyl low-grade alkylidene radical or phenyl low-grade alkenylidene radical which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is -S- or -N (R7). - (R7 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) being shown — R1 R4 or R4 R7 Oxo-ethylene may be formed unitedly.] The Maillard reaction inhibitor which contains at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown or its salt as an active principle.

[Translation done.]

* NOTICES *

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to a new Maillard reaction inhibitor.

[0002]

[Description of the Prior Art] A Maillard reaction in the living body begins from forming the Schiff base which the aldehyde group of reducing sugars, such as a glucose, is attacked by the nucleophilic reaction, and is called aldime by the isolation amino group which exists in protein. Next, transition is caused succeeding and a more stable AMADORI compound is formed (nonenzymatic GURIKESHON). By carrying out the amino group of the shape of protein of further others, and a series of reactions, an AMADORI compound forms brown fluorescence material and causes bridge formation between protein. Historically, Maillard (Maillard) reports coloring brown, if the mixed liquor of amino acid and reducing sugar is heated, and this reaction is called the Maillard reaction after [Maillard, L. C., Compt.Rend.Soc.Biol., 72,599 (1912)] and it in 1912. At this time, he already suggested that this reaction might occur also in a living body. RABA and others (Rabbar) in 1968 Hemoglobin A 1C which is the minute fraction of hemoglobin finds out increasing in diabetic blood. [Rabbar, S., Clin.Chim.Acta., 22,296 (1968)]. Furthermore, this hemoglobin A 1C It is what was combined with the hemoglobin beta chain amino terminal valine with the mold in which the glucose carried out AMADORI transition. A certain thing (Stevens, V.J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J.Biol.Chem., and [252, 2998] (1977)) etc. became clear, and existence of nonenzymatic GURIKESHON in the living body was proved.

[0003] In recent years, it is checked that further various living body protein receives a Maillard reaction. For example, the amount of carrier beam hemoglobin was increasing GURIKESHON by about 3 times in the diabetic [Abraham, E.C.et al., J.Lab.Clin.Med.102,187 (1983)]. [R. as which the increment in the amount of GURIKESHON is regarded also by diabetic serum albumin Dolhofer and O.H.Wieland, Diabetes, 29,417 (1980)]. Moreover, increase of fluorescence is accepted in the skin collagen obtained from the diabetic [Vincent M.Monnier, et al., Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 81,583 (1984)]. Although nonenzymatic GURIKESHON is a phenomenon seen also in healthy people, are recording of this brown fluorescence material is protein with a slow turnover rate, and is notably observed in the diabetes-mellitus condition that aging and the blood sugar level rise. This is discussed as the accumulated dose of a Maillard reaction product being because it being determined by the blood sugar level, the turnover rate of the target protein, etc. by Patrick and others (Patrick) [Patrick, J.S., Thorpe, S.R., Baynes, J.W.Journal of Gerontology 45, 1, B18-23 1990]. [0004] Relation with the various causes of a disease in connection with such a Maillard reaction product, diabetes mellitus, and aging is discussed. For example, thing [B. which causes typical renal dysfunction which will be seen of diabetes mellitus if GURIKESHON-ized serum proteins are administered intravenously to a mouse over 12 weeks A.McVerry et al.The Lancet 5,738(1980)] is reported. The intervention of nonenzymatic GURIKESHON of nerve myelin protein is also considered as one of the origins of a diabetic neuropathy [Monnier, V.M.et al., Clin.Endocrinol.Metab.11.431 (1982)].

[0005] Although it is special protein without metabolic turnover after a biosynthesis is carried out, eyeball lens crystallin ** and The colorless bridge formation object with which, as for Cerami and others (Cerami), it has a disulfide bond when this KURISUTARIN receives GURIKESHON, By colored, fluorescence That the bridge formation object which it has is formed It found out (Monnier, V.M.& Cerami, A., Science, 211,491 (1981) Monnier, V.M.& Cerami, A., Biochim.Biophys.Acta, and [760, 97] (1983)). The polymerization produced when KURISUTARIN receives GURIKESHON, insolubilization, increase of fluorescence, and bronzing are [Chiou, S.H. and et al. very similar to change of the lens accompanying aging, J.Biol.Chem.256, and 5176(1981)].

[0006] [Monnier, V.M., et al., Maillard Reaction in Food, and Prog.Food Nutr.Sci. by which the connective with a glucose is found out in mesangium basement membrane, the skin, a tendon, etc. although the collagen and elastin which are the protein which constitutes a connective tissue are the very late protein of metabolic turnover — 5, 315, Pergamon Press, and London]. Brown Lee and others (Brownlee) shows that bridge formation of a blood vessel wall collagen increases in a diabetes-mellitus rat, and fluorescence material is accumulated, and that it is based on a nonenzymatic device, and relation with hardening of Brownlee, M.et al., Science, [232, 1629] (1986), and an artery wall is also considered [Rosenburg, H., et al., Biochem.Biophys., Res.Commun, 91,498] (1979).

[0007] It is thought as mentioned above that the Maillard reaction in the living body is participating in the various diseases in connection with aging at the diabetes-mellitus list.

[0008]

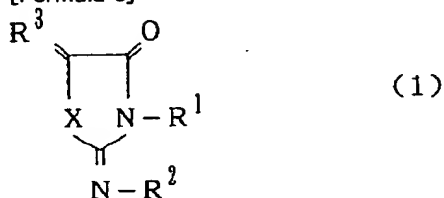
[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention aims at offering a new Maillard reaction inhibitor.

[0009]

[Means for Solving the Problem] According to this invention, it is the following general formula (1).

[0010]

[Formula 3]



[0011] R1 among [type A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group, A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl radical which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl radical is shown. R2 Radical - NHR4 {R4 on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl group which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl radical or radical-CO-NHR5 (R5 shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) } is shown or it is R2. Radical-N=R6 {R6 Low-grade alkylidene radical, On the low-grade alkylidene radical which has 1-2 low-grade cycloalkyl radicals, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene radical which has had 1-3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene radical which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene radical, a low-grade cycloalkylidene radical, or a phenyl ring is shown. } is shown and it is R3. The phenyl low-grade alkylidene radical or phenyl low-grade alkenylidene radical which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is -S- or -N (R7). - (R7 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) being shown -- R1 R4 or R4 R7 Oxo-ethylene may be formed unitedly.] The Maillard reaction inhibitor which contains at least one of the compounds which come out and are chosen from the compound shown or its salt as an active principle is offered.

[0012] this invention compound and its salt are useful by checking a Maillard reaction to the therapy and/or prevention of various diabetic complications, for example, a coronary artery nature disease, peripheral circulatory disturbance, the cerebrovascular disease, the diabetes-mellitus sexual neurosis, a nephropathy, arteriosclerosis, the atherosclerosis, a cataract, a retinopathy and the disease caused by aging, for example, atherosclerosis, and senile cataract.

[0013] Each radical shown in this specification is more specifically as follows, respectively.

[0014] As a low-grade alkyl group, when it exists independently, how in the case of existing in other radicals is not asked, but the straight chain of the carbon numbers 1-6, such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, tert-butyl, pentyl, and a hexyl group, or a branching-like alkyl group can be illustrated.

[0015] As a lower alkoxy group, when it exists independently, how in the case of existing in other radicals is not asked, but the straight chain of the carbon numbers 1-6, such as methoxy and ethoxy ** propoxy, isopropoxy, butoxy one, tert-butoxy, pentyloxy one, and a hexyloxy radical, or a branching-like alkoxy group can be illustrated.

[0016] As a halogen atom, when it exists independently, how in the case of existing in other radicals is not asked, but fluorine, chlorine, a bromine, and an iodine atom are shown.

[0017] The carboxy alkyl group whose alkyl portions, such as carboxymethyl, 2-carboxy ethyl, 1-carboxy ethyl, 3-carboxy propyl, 4-carboxy butyl, 1, and 1-dimethyl-2-carboxy ethyl, 5-carboxy pentyl, 6-carboxy hexyl, and a 2-methyl-3-carboxy propyl group, are the straight chain of carbon numbers 1-6 or a branching-like alkyl group as a carboxy low-grade alkyl group can be illustrated.

[0018] As a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group Methoxy carbonylmethyl, ethoxy carbonylmethyl, 3-methoxycarbonyl propyl, 4-ethoxycarbonyl butyl, 6-propoxy carbonyl hexyl, 5-isopropoxycarbonyl pentyl, 1, and 1-dimethyl-2-butoxy carbonylethyl, The carbon number of alkoxy portions, such as 2-methyl-3-tert-butoxycarbonyl propyl, 2-pentyloxy carbonylethyl, and a hexyloxy carbonylmethyl radical, can illustrate the alkoxy carbonyl alkyl group whose carbon numbers of 1-6, and an alkyl portion are 1-6.

[0019] As a phenoxy low-grade alkanoyl radical, alkanoyl portions, such as 2-phenoxy acetyl, 3-phenoxy propionyl, 4-phenoxy butyryl, 2-phenoxy butyryl, 6-phenoxy hexa noil, 2-phenoxy propionyl, 3-phenoxy butyryl, 4-phenoxy-3-methyl butyryl, 5-phenoxy PENTA noil, and a 2-methyl-3-phenoxy propionyl radical, can illustrate the phenoxy low-grade alkanoyl radical of the shape of the straight chain of carbon numbers 2-6, or branching.

[0020] As a phenoxy low-grade alkanoyl radical which has a low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring 2-(4-methoxycarbonyl phenoxy) acetyl, 2-(3, 4-dimethoxy carbonyl phenoxy) acetyl, 2-(3, 4, 5-trimethoxy carbonyl phenoxy) acetyl, 2-(3-methoxycarbonyl phenoxy) acetyl, 2-(2-methoxycarbonyl phenoxy) acetyl, 3-(2-propoxy carbonyl phenoxy) propionyl, 4-(4-pentyloxy carbonyl phenoxy) butyryl, 5-(3-propoxy carbonyl phenoxy) PENTA noil, 6-(4-iso butoxycarbonyl phenoxy) hexa noil, 2-(4-hexyloxy carbonyl phenoxy) acetyl, The carbon number of an alkoxy portion can illustrate as a substituent the straight chain of the carbon numbers 2-7 which have the phenoxy group which has the straight chain of 1-6, or an alkoxy branching-like carbonyl group, or a branching-like alkanoyl

radical on phenyl rings, such as 2-(4-butoxy phenoxy) acetyl.

[0021] As a low-grade cycloalkyl radical, carbon numbers, such as cyclo propyl, cyclo butyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl one, and a cyclo octyl radical, can illustrate the low-grade cycloalkyl radical of 3-8.

[0022] The phenyl alkanoyl radical whose carbon number of alkanoyl portions, such as a phenylacetyl, 3-phenyl propionyl, 4-phenyl butyryl, 2, and 2-dimethyl-3-phenyl propionyl, 5-phenyl PENTA noil, 6-phenyl hexa noil, and a 2-methyl-3-phenyl propionyl radical, is the straight chain of 2-6 or a branching-like alkanoyl radical as a phenyl low-grade alkanoyl radical can be illustrated.

[0023] As a phenyl sulfonyl group which has had 1-3 substituents chosen from a halogen atom, a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group on a phenyl ring A phenyl sulfonyl, 2-KURORU phenyl sulfonyl, 3-KURORU phenyl sulfonyl, 4-KURORU phenyl sulfonyl, 2-fluoro phenyl sulfonyl, 3-fluoro phenyl sulfonyl, 4-fluoro phenyl sulfonyl, 2-bromine phenyl sulfonyl, 3-bromine phenyl sulfonyl, 4-bromine phenyl sulfonyl, 2-iodine phenyl sulfonyl, 4-iodine phenyl sulfonyl, 3, a 5-dichloro phenyl sulfonyl, 2, a 6-dichloro phenyl sulfonyl, 3, a 4-dichloro phenyl sulfonyl, 3, 4-difluoro phenyl sulfonyl, 3, and 5- a jib — a ROM phenyl sulfonyl — 3, 4, 5-TORIKURORU phenyl sulfonyl, 2-methylphenyl sulfonyl, 3-methylphenyl sulfonyl, 4-methylphenyl sulfonyl, 2-ethyl phenyl sulfonyl, 3-ethyl phenyl sulfonyl, 4-ethyl phenyl sulfonyl, 3-isopropyl phenyl sulfonyl, 4-hexyl phenyl sulfonyl, 3, 4-dimethylphenyl sulfonyl, 2, 5-dimethylphenyl sulfonyl, 3 and 4, 5-trimethyl phenyl sulfonyl, 2-methoxyphenyl sulfonyl, 3-methoxyphenyl sulfonyl, 4-methoxyphenyl sulfonyl, a 2-ethoxy phenyl sulfonyl, A 3-ethoxy phenyl sulfonyl, a 4-ethoxy phenyl sulfonyl, 4-isopropoxy phenyl sulfonyl, a 4-hexyloxy phenyl sulfonyl, 3, 4-dimethoxy phenyl sulfonyl, 3, 4-diethoxy phenyl sulfonyl, 3, 4, 5-trimethoxyphenyl sulfonyl, 2, 5-dimethoxy phenyl sulfonyl, 2-nitrophenyl sulfonyl, 3-nitrophenyl sulfonyl, 4-nitrophenyl sulfonyl, A 2,4-dinitrophenyl sulfonyl, a 3-methyl-4-chlorophenyl sulfonyl, On phenyl rings, such as a 2-Krol-6-methylphenyl sulfonyl and a 2-methoxy-3-chlorophenyl sulfonyl group, as a substituent A halogen atom, The phenyl sulfonyl group which has had 1-3 radicals chosen from the alkoxy group of the shape of the straight chain of a nitro group and carbon numbers 1-6 or branching and the straight chain of carbon numbers 1-6, or the branching-like alkyl group can be illustrated.

[0024] As a phenyl group which has had the halogen atom on a phenyl ring as a substituent Phenyl, 2-KURORU phenyl, 3-KURORU phenyl, 4-KURORU phenyl, 2-fluoro phenyl, 3-fluoro phenyl, 4-fluoro phenyl, 2-bromine phenyl, 3-bromine phenyl, 4-bromine phenyl, 2-iodine phenyl, 4-iodine phenyl, 3, 5-dichloro phenyl, 2, 6-dichloro phenyl, 3, 4-dichloro phenyl, 3, 4-difluoro phenyl, 3, and 5- a jib — the phenyl group which has had 1-3 halogen atoms, such as ROM phenyl, 3 and 4, and 5-Tori Krol phenyl group, can be illustrated.

[0025] The phenyl alkyl group whose carbon number of alkyl portions, such as benzyl, 2-phenylethyl, 1-phenylethyl, 3-phenylpropyl, 4-phenyl butyl, 1, and 1-dimethyl-2-phenylethyl, 5-phenyl pentyl, 6-phenyl hexyl, and a 2-methyl-3-phenylpropyl radical, is the straight chain of 1-6 or a branching-like alkyl group as a phenyl low-grade alkyl group can be illustrated.

[0026] As a low-grade alkylidene radical, they are methylene, ethylidene, propylidene, isopropylidene, butylidene, and tert. - The straight chain of the carbon numbers 1-6, such as butylidene, pen dust DIN, and a HEKISHIRIDEN radical, or a branching-like alkylidene radical can be illustrated.

[0027] As a low-grade alkylidene radical which has 1-2 low-grade cycloalkyl radicals 2-cyclo propyl ethylidene, 1-cyclo butyl ethylidene, 3-cyclopentyl propylidene, 4-cyclohexyl butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-cycloheptyl ethylidene, 5-cyclo octyl cutting-pliers RIDEN, 6-cyclo HEKISHIRUHE xylidene, The straight chain of carbon numbers 1-6 or branching-like alkylidene radical which has 1-2 cycloalkyl radicals of the carbon numbers 3-8, such as 2-methyl-3-cyclohexyl propylidene, JISHIKURO propyl methylene, and 2-JISHIKURO propyl ethylidene radical, can be illustrated.

[0028] As a phenyl low-grade alkylidene radical, the phenyl alkylidene radical whose carbon number of alkylidene portions, such as benzylidene, 2-phenylethylidene, 1-phenylethylidene, 3-phenyl propylidene, 4-phenyl butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-phenylethylidene, 5-phenyl pen dust DIN, 6-FENIRUHE xylidene, and a 2-methyl-3-phenyl propylidene radical, is the straight chain of 1-6 or a branching-like alkylidene radical can be illustrated.

[0029] On a phenyl ring, a halogen atom, a carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, As a phenyl low-grade alkylidene radical which has 1-3 substituents chosen from a nitro group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, and a halogenation low-grade alkyl group 2-KURORU benzylidene, 4-fluoro benzylidene, 2-(3-KURORU phenyl) ethylidene, 1-(4-KURORU phenyl) ethylidene, 3-(2-fluoro phenyl) propylidene, 4-(3-fluoro phenyl) butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(4-fluoro phenyl) ethylidene, 5-(2-bromine phenyl) pen dust DIN, 6-(3-bromine phenyl) HEKISHIRIDEN, 2-methyl-3-(4-bromine phenyl) propylidene, 3-iodine benzylidene, 2-(4-iodine phenyl) ethylidene, 1-(3, 5-dichloro phenyl) ethylidene, 2-(3, 4-dichloro phenyl) ethylidene, 3-(2, 6-dichloro phenyl) propylidene, 4-(3, 4-dichloro phenyl) butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(3, 4-difluoro phenyl) ethylidene, 5-(3 five - jib ROM phenyl) pen dust DIN, 6-(3, 4, 5-TORIKURORU phenyl) HEKISHIRIDEN, 4-fluoro methyl benzylidene, 4-chloro methyl benzylidene, 4-bromomethyl benzylidene, 4-iodine methyl benzylidene, 4-difluoromethyl benzylidene, 4-trifluoromethyl benzylidene, 4-TORIKURORO methyl benzylidene, 2-(2-fluoro methylphenyl) ethylidene, 1-(3-chloro methylphenyl) ethylidene, 3-(3-bromomethyl phenyl) propylidene, 4-[4-(2-fluoro ethyl) phenyl] butylidene, 5-[4-(2-chloro ethyl) phenyl] propylidene, 6-[3-(3-chloropropyl) phenyl] HEKISHIRIDEN, 2-methyl-3-[3-(4-chloro hexyl) phenyl] propylidene, 2-(3, 4-difluoro methylphenyl) ethylidene, 2-(2, 5-dibromo methylphenyl) ethylidene, 2-(3, 4, 5-TORIKURORO methylphenyl) ethylidene, 4-methoxy benzylidene, 3, 4-dimethoxy benzylidene, 3 and 4, 5-trimethoxy benzylidene, 1-(3-methoxyphenyl) ethylidene, 2-(2-methoxyphenyl) ethylidene, 3-(2-ethoxy phenyl) propylidene, 4-(4-ethoxy phenyl) butylidene, 5-(3-ethoxy phenyl) pen dust DIN, 6-(4-isopropoxy phenyl) HEKISHIRIDEN, 4-butoxy

benzylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(4-hexyloxy phenyl) ethylidene, 2-methyl-3-(3, 4-dimethoxy phenyl) propylidene, 2-(3, 4-dimethoxy phenyl) ethylidene, 2-(3, 4-diethoxy phenyl) ethylidene, 2-(3, 4, 5-trimethoxyphenyl) ethylidene, 1-(2, 5-dimethoxy phenyl) ethylidene, 2-carboxy benzylidene, 3-carboxy benzylidene, 4-carboxy benzylidene, 1-(2-carboxyphenyl) ethylidene, 2-(4-carboxyphenyl) ethylidene, 3-(2, 4-dicarboxy phenyl) propylidene, 4-(3-carboxyphenyl) butylidene, 5-(2-carboxyphenyl) pen dust DIN, 6-(3-carboxyphenyl) HEKISHIRIDEN, 2-methoxycarbonyl benzylidene, 2-(2-ethoxycarbonyl) benzylidene, 2-nitro benzylidene, 3-nitro benzylidene, 4-nitro benzylidene, 3 and 4, 5-trinitro benzylidene, 1-(2-nitrophenyl) ethylidene, 2-(4-nitrophenyl) ethylidene, 3-(2,4-dinitrophenyl) propylidene, 4-(3-nitrophenyl) butylidene, 5-(3-nitrophenyl) pen dust DIN, 6-(3-nitrophenyl) HEKISHIRIDEN, 2-methoxy-3-KURORU benzylidene, 2-hydroxy benzylidene, 2-(3, 4-dihydroxy phenyl) ethylidene, 1-(3, 4-dihydroxy phenyl) ethylidene, 2-(3-hydroxyphenyl) ethylidene, 3-(4-hydroxyphenyl) propylidene, 6-(3, 4-hydroxyphenyl) HEKISHIRIDEN, 2, 4-dihydroxy benzylidene, 3, 4, 5-trihydroxy benzylidene, 4-methoxycarbonyl benzylidene, 3, 4-dimethoxy carbonyl benzylidene, 3-(2-ethoxycarbonyl phenyl) propylidene, 6-(4-isopropoxycarbonyl phenyl) HEKISHIRIDEN, 4-butoxycarbonyl benzylidene, On phenyl rings, such as a 4-hexyloxy carbonyl benzylidene radical, as a substituent The straight chain of carbon numbers 1-6, or a branching-like alkoxy group, The straight chain of carbon numbers 1-6 or a branching-like alkyl halide radical, a halogen atom, The straight chain of the carbon numbers 1-6 which have the phenyl group which has 1-3 pieces for the radical chosen from the carboxyl group, the alkoxy carbonyl group whose carbon numbers of an alkoxy portion are 1-6, the nitro group, and the hydroxyl group, or a branching-like alkylidene radical can be illustrated.

[0030] As a phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the nitro group on a phenyl ring Phenyl vinylidene, 4-nitrophenyl vinylidene, 3-phenyl ant RIDEN, 3-(4-nitroglycerine) phenyl ant RIDEN, 4-phenyl-2-BUTENIRIDEN, 4-phenyl-3-BUTENIRIDEN, 1-methyl-3-phenyl ant RIDEN, 2-methyl-3-phenyl ant RIDEN, 5-phenyl-2-pen TENIRIDEN, The phenyl alkenylidene radical in which having the straight chain of carbon numbers 2-6 or a branching-like alkenylidene portion, and having 1-3 nitro groups on a phenyl ring has alkenylidene portions, such as a 6-phenyl-2-HEKISENIRIDEN radical, can be illustrated.

[0031] As a low-grade alkenylidene radical, the straight chain of the carbon numbers 2-6, such as vinylidene, Ali Liden, 2-BUTENIRIDEN, 3-BUTENIRIDEN, 2-pen TENIRIDEN, and 2-HEKISENIRIDEN radical, or a branching-like alkenylidene radical can be illustrated.

[0032] As a low-grade cycloalkenylidene radical, the cycloalkenylidene radical of the carbon numbers 3-8, such as 2-cyclo pro PENIRIDEN, 2-cyclo BUTENIRIDEN, 2-cyclo pen TENIRIDEN, 2-cyclo HEKISENIRIDEN, 2-cyclo HEPUTENIRIDEN, and 2-cyclo OKUTENIRIDEN radical, can be illustrated.

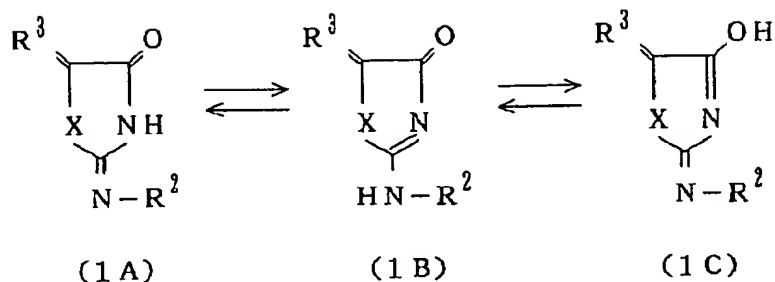
[0033] As a phenoxy low-grade alkylidene radical which has had the carboxyl group on a phenyl ring Phenoxy methylene, 2-phenoxy ethylidene, 1-phenoxy ethylidene, 3-phenoxy propylidene, 4-phenoxy butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-phenoxy ethylidene, 5-phenoxy pen dust DIN, 6-phenoxy HEKISHIRIDEN, 2-methyl-3-phenoxy propylidene, 2-carboxyl phenoxy methylene, 1-(3-carboxyl phenoxy) ethylidene, 2-(4-carboxyl phenoxy) ethylidene, 3-(2-carboxyl phenoxy) propylidene, 4-(3-carboxyl phenoxy) butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-(4-carboxyl phenoxy) ethylidene, 5-(2-carboxyl phenoxy) pen dust DIN, 6-(3-carboxyl phenoxy) HEKISHIRIDEN, The amount of [, such as a 2-methyl-3-(4-carboxyl phenoxy) propylidene radical,] alkylidene base can illustrate the phenoxy low-grade alkylidene radical which has had the carboxyl group on the phenyl ring which is the straight chain of carbon numbers 1-6, or a branching-like alkylidene radical.

[0034] As a phenyl low-grade alkylidene radical which has had the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring Benzylidene, 2-phenylethylidene, 1-phenylethylidene, 3-phenyl propylidene, 4-phenyl butylidene, 1, and 1-dimethyl-2-phenylethylidene, 5-phenyl pen dust DIN, 6-FENIRUHE xylidene, 2-methyl-3-phenyl propylidene, 4-fluoro benzylidene, 4-chloro benzylidene, 4-BUROMO benzylidene, 4-iodine benzylidene, 2-(2-fluoro phenyl) ethylidene, 1-(3-chlorophenyl) ethylidene, 3-(3-BUROMO phenyl) propylidene, 4-fluoro methyl benzylidene, 4-chloro methyl benzylidene, 4-bromomethyl benzylidene, 4-iodine methyl benzylidene, 4-difluoromethyl benzylidene, 4-trifluoromethyl benzylidene, 4-TORIKURORO methyl benzylidene, 2-(2-fluoro methylphenyl) ethylidene, 1-(3-chloro methylphenyl) ethylidene, 3-(3-bromomethyl phenyl) propylidene, 4-[4-(2-fluoro ethyl) phenyl] butylidene, 5-[4-(2-chloro ethyl) phenyl] propylidene, 6-[3-(3-chloropropyl) phenyl] HEKISHIRIDEN, 2-methyl-3-[3-(4-chloro hexyl) phenyl] propylidene, 2-(3, 4-difluoro methylphenyl) ethylidene, 2-(2, 5-dibromo methylphenyl) ethylidene, It has halogen atoms, such as 2-(3, 4, 5-TORIKURORO methylphenyl) ethylidene, and the straight chain of carbon numbers 1-6, or a branching-like alkylidene portion. The phenyl alkylidene radical which has had 1-3 substituents which consist of a straight chain of carbon numbers 1-6 or a branching-like alkyl halide radical on a phenyl ring can be illustrated.

[0035] In this invention compound (1), following (1A) - (1C) isomer structure can be taken at the time of R1 =H.

[0036]

[Formula 4]



[0037] This invention includes all of these isomers, other stereoisomers, an optical isomer, and a geometrical isomer.

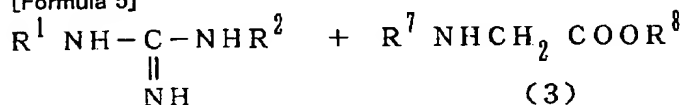
[0038] Although a well-known compound is contained in part in this invention compound (1), almost all compounds are new molecular entities.

[0039] this invention compound (1) can be manufactured by the method which can manufacture by various methods, for example, is shown in the following reaction production process types 1-10.

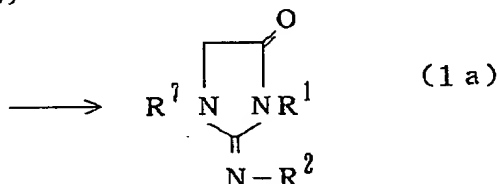
[0040] [Reaction production process type 1]

[0041]

[Formula 5]



(2)



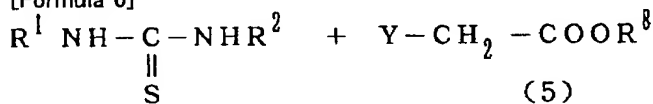
[0042] The inside R1 of [type, R2, and R7 are the same as the above. R8 The usual ester residue is shown.] R8 As ester residue shown, the low-grade alkyl group of carbon numbers 1-6, a phenyl low-grade alkyl group, etc. are mentioned, for example.

[0043] inside of solvent with this appropriate reaction, and room temperature - about 200 degrees C is preferably performed at about 60-100 degrees C. As a suitable solvent for this reaction, polar solvents, such as tertiary amine, such as aromatic hydrocarbon, such as ether, such as lower alcohol, such as a methanol, ethanol, and isopropanol, dioxane, a tetrahydrofuran (THF), ethylene glycol wood ether, and diethylether, benzene, toluene, and a xylene, triethylamine, and tripropylamine, dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO), can be mentioned. The amount of the compound used of a general formula (3) is good to carry out molar quantity degree use 1- 3 times preferably more than an equimolecular amount to the compound of a general formula (2). Generally a reaction is ended in about 1 - 24 hours.

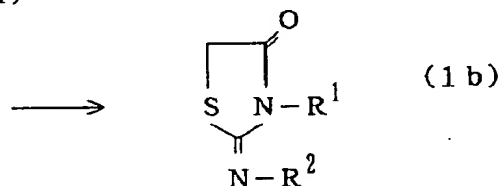
[0044] [Reaction production process type 2]

[0045]

[Formula 6]



(4)



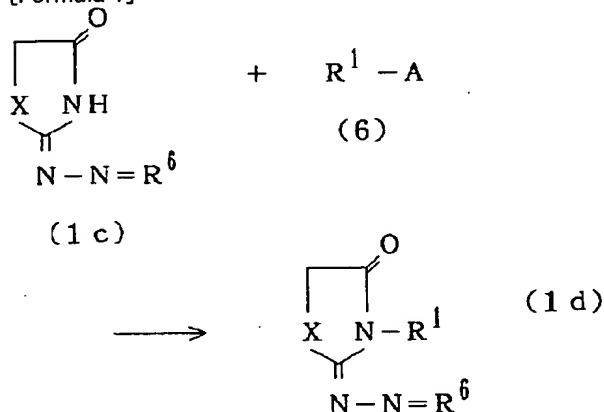
[0046] The inside R1 of [type, R2, and R8 are the same as the above. Y shows a halogen atom.] This reaction is performed under existence of a deoxidizer using the usual solvent. As a suitable deoxidizer, basic compounds, such as potassium carbonate, a sodium carbonate, a sodium hydroxide, a sodium hydrogencarbonate, triethylamine, tripropylamine, a pyridine, a quinoline, 4-dimethylaminopyridine, and sodium acetate, can be mentioned, for example. As a solvent, the usual thing can be used widely, for example, polar solvents, such as tertiary amine, such as aromatic hydrocarbon, such as ether, such as lower alcohol, such as a methanol, ethanol, and isopropanol, dioxane, a

tetrahydrofuran (THF), ethylene glycol wood ether, and diethylether, benzene, toluene, and a xylene, triethylamine, and tripropylamine, dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO), can be mentioned. About 150-degree C about 50–100 degrees C of reaction temperature are preferably good from a room temperature. The amount of the compound used of a general formula (5) has a preferably good 1 – 3 time molar quantity degree more than an equimolecular amount to the compound of a general formula (4). the amount of the deoxidizer used — the compound of a general formula (4) — receiving — a 1 – 10 time molar quantity degree — it is a 1 – 3 time molar quantity degree preferably. Generally reaction time is about 1 – 24 hours.

[0047] [Reaction production process type 3]

[0048]

[Formula 7]



[0049] X, R¹, and R⁶ are the same as the above among [type. A shows a halogen atom.] This reaction is R¹. When it is a low-grade alkyl group and carboxy low-grade alkyl group, a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, or a low-grade cycloalkyl radical, according to the usual substitution reaction, it is carried out under existence of alkali as a catalyst. As suitable alkali used for this reaction, potassium carbonate, a sodium carbonate, a sodium hydroxide, a sodium hydrogencarbonate, sodium amide, sodium hydride, triethylamine, tripropylamine, etc. can be illustrated. As a solvent, the usual thing can be used widely, for example, polar solvents, such as tertiary amine, such as aromatic hydrocarbon, such as ether, such as lower alcohol, such as a methanol, ethanol, and isopropanol, dioxane, a tetrahydrofuran (THF), ethylene glycol wood ether, and diethylether, benzene, toluene, and a xylene, triethylamine, and tripropylamine, dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO), can be mentioned. About 0–100 degrees C of reaction temperature are good. Reaction time is about 1 – 20 hours. The operating rate to the compound of the general formula (1c) of the compound of a general formula (6) is a 1 – 3 time molar quantity degree. What is necessary is just to make the amount of the above-mentioned alkali used into about 1–3 mols to one mol of compounds of a general formula (1c).

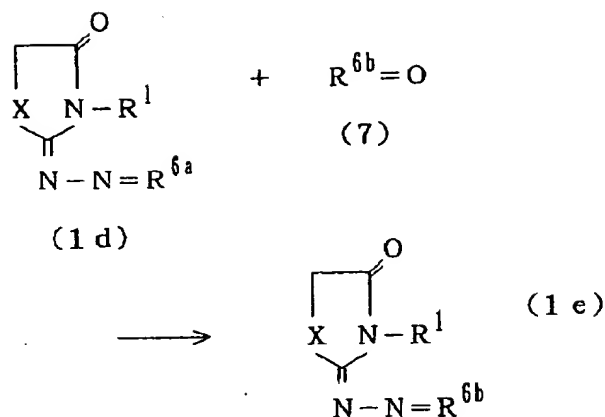
[0050] X is R⁷ at –N(R⁷)– in a general formula (1c). When it is a hydrogen atom When it reacts by increasing the operating rate of the compound of a general formula (6) to molar quantity 2 – 5 times to the compound of a general formula (1c), it is R¹ to coincidence under the conditions of the above-mentioned substitution reaction. And the above-mentioned radical expressed with R⁷ (= R¹) is introduced into the both sides of the 1st place and the 3rd place.

[0051] R¹ When it is the phenoxy low-grade alkanoyl radical which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, this reaction is performed according to the usual amide joint generation reaction, for example, acid halide method. The describing [above] acid halide method is performed under existence of a deoxidizer and in a suitable solvent. Various kinds of things usually used for an amide joint generation reaction as a deoxidizer, for example, a sodium hydrogencarbonate, a sodium carbonate, potassium carbonate, a pyridine, triethylamine, etc. can be used. That for which a solvent is also usually used, for example, water, benzene, chloroform, a methylene chloride, a carbon tetrachloride, dioxane, a tetrahydrofuran, etc. can be used. It is usually appropriate an equimolar degree and to make the operating rate of the compound of a general formula (6) into about an equimolar –3 time mol preferably to a compound (1c) at least. Moreover, what is necessary is just to make the amount of the deoxidizer used into about 1–3 mols to one mol of compounds of a general formula (1c). About –30–100 degrees C of reaction temperature are usually about room temperature –80 degree C preferably, and a reaction is ended in 20 minutes – about 20 hours.

[0052] [Reaction production process type 5]

[0053]

[Formula 8]

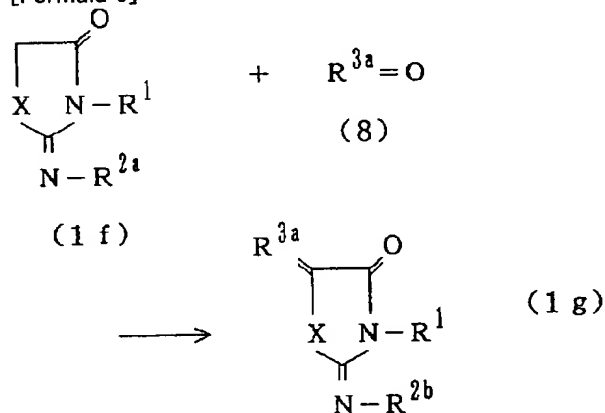


[0054] The inside R1 of [type and X are the same as the above. R6a shows a low-grade alkylidene radical, and R6b shows the phenoxy low-grade alkylidene radical which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkylidene radical which has had 1-3 substituents chosen from a halogen atom, a carboxyl group, a nitro group, a hydroxyl group, a lower alkoxy group, and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring, a phenyl low-grade alkenylidene radical, or a phenyl ring.] The above-mentioned reaction is performed to the bottom of existence of a basic compound or an acid compound among a solvent. As a solvent, an acetic acid, benzene, toluene, a xylene, a methanol, ethanol, propanol, a pyridine, picoline, DMF, DMSO, etc. can be used. As the above-mentioned basic compound, sodium acetate, potassium carbonate, a sodium hydrogencarbonate, sodium alcoholate, etc. can use an ammonium chloride, an ammonium sulfate, concentrated sulfuric acid, etc. as an acid compound. the compound of a general formula (7) — one mol of compounds of a general formula (1d) — receiving — usually — at least — an equimolar degree — about 1-2 mols are used preferably. Moreover, a basic compound or about 1-2 mols of acid compounds are used to one mol of compounds of a general formula (1d). reaction temperature — room temperature — it is about 50-100 degrees C preferably, and about 150 degrees C of reactions are ended in about 1 - 60 hours.

[0055] [Reaction production process type 6]

[0056]

[Formula 9]



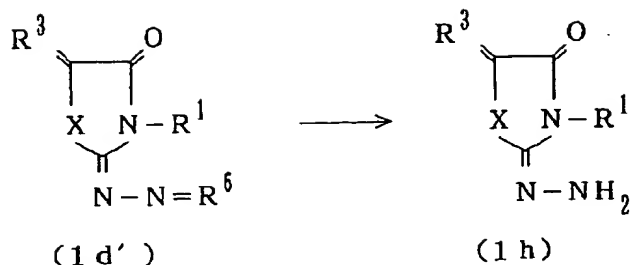
[0057] The inside R1 of [type and X are the same as the above. R2a is a radical. — They are N=R6a, -N=R6b, or a radical. — It is NHR4a (R6b is the same as the above). R6a shows a low-grade alkylidene radical. R4a on a phenyl ring A halogen atom. The phenyl sulfonyl group which has had 1-3 substituents chosen from a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group is shown. R3a shows the phenyl low-grade alkylidene radical or phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring, and R2b shows radical-N=R3a, -N=R6b, or radical-NHR4a (R3a, R6b, and R4a are the same as the above).] For the above-mentioned reaction, it sets to a general formula (1f), and R2a is a radical. — when it is N=R6a Like the reaction stroke type 5, to one mol of compounds of a general formula (1f), it is carried out by usually using preferably about 2-3-mol about at least two mols, the compound of a general formula (8) is set to a general formula (1g) in this way, and R2b is a radical. — The compound which is N=R3a is obtained.

[0058] It sets to a general formula (1f), and R2a is a radical. — when it is N=R6b or -NHR4a Like the reaction stroke type 5, to the compound of a general formula (1f), at least, it is carried out by carrying out 1-2 double mol grade use preferably, and an equimolar degree and the compound whose R2b is radical-N=R6b or -NHR4a are usually obtained for the compound of a general formula (8) in a general formula (1g) in this way.

[0059] [Reaction production process type 7]

[0060]

[Formula 10]

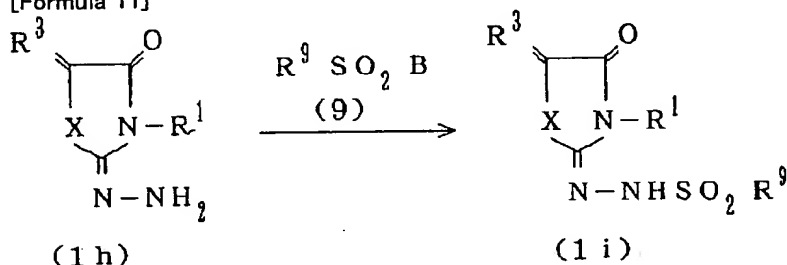


[0061] [— the inside R1 of a formula, and R3, R6 and X are the same as the above.] This reaction is performed under existence of an acid organic or inorganic compound. In the above, a hydrochloric acid, a sulfuric acid, trifluoroacetic acid, an acetic acid, a formic acid, etc. can be used as an acid organic or inorganic compound, among these strong acid with especially thin hydrochloric acid, sulfuric acid, etc. is desirable. As a solvent, the stable usual solvent can be used for an acid, for example, a methanol, ethanol, dioxane, THF, water, etc. can be used. The amount of the acid compound used is an one to 20 time molar quantity degree to the compound of a general formula (1d'). At about 30–120 degrees C, a reaction is usually performed about 5 to 60 minutes.

[0062] [Reaction production process type 8]

[0063]

[Formula 11]

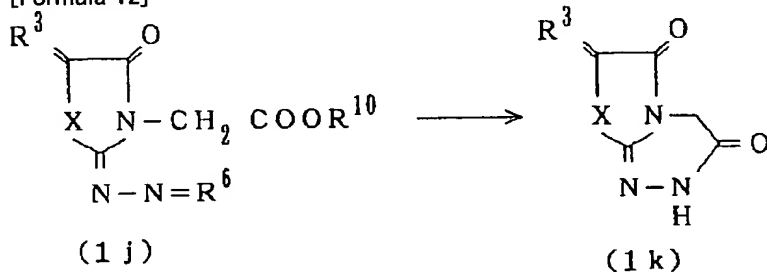


[0064] The inside R1 of [type, and R3 and X are the same as the above. R9 The phenyl group which has had 1–3 substituents chosen from a halogen atom, a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. B shows a halogen atom.] Inside R4 of this invention compound (1) The compound which is the phenyl sulfonyl group which has had 1–3 substituents chosen from a halogen atom, a nitro group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group on a phenyl ring is compoundable at the usual sulfonation reaction according to the reaction production process type 8. The above-mentioned reaction is performed under existence of alkali, such as potassium carbonate, in such mixtures, such as diethylether, dioxane, THF, and water. About 1–3 mols (9) of compounds are usually used to one mol of compounds of a general formula (1h). A reaction is usually performed at about 0–60 degrees C for about 1 to 24 hours.

[0065] [Reaction production process type 9]

[0066]

[Formula 12]

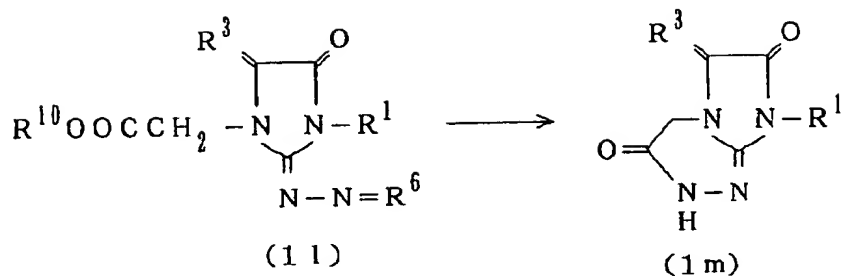


[0067] The inside R3 of [type, and R6 and X are the same as the above. R10 shows a low-grade alkyl group.]

[Reaction production process type 10]

[0068]

[Formula 13]



[0069] The inside R1 of [type, and R3, R6 and X are the same as the above. R10 shows a low-grade alkyl group.] It sets to this invention compound (1), and the reaction production process type 9 or the reaction production process type 10 is R1. And/or, R7 When it is a low-grade alkoxy carbonylmethyl radical, they are ones of these radicals, and =N-R2 of the 2nd place. The reaction which a radical joins together and forms oxo-ethylene is expressed. The above-mentioned ring closure reaction is similarly performed in the reaction stroke type 7. a reaction — usually — about room temperature -150 degree C — desirable — about 30-120 degrees C — a 5 - 60-minute about room — it is carried out. The above-mentioned reaction can be performed also by making the compound of a general formula (1j) sublimate into a vacuum.

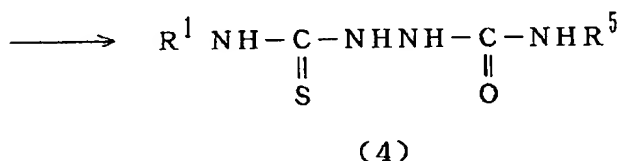
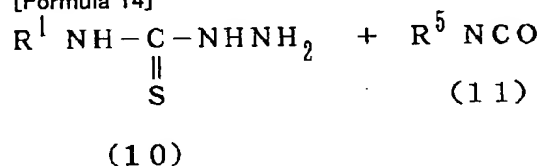
[0070] It sets to a general formula (1) and is R1. Or R7 The compound which is a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group can be changed to the compound which has the carboxy low-grade alkyl group which corresponds by the usual ester hydrolysis. The usual solvent can be widely used for the above-mentioned reaction, for example, a methanol, ethanol, dioxane, THF, water, etc. can be used. a reaction — usually — room temperature — about 120 degrees C is usually preferably performed about room temperature -60 degree C for about 1 to 24 hours. The alkali generally used for ester hydrolysis is used for the above-mentioned reaction, and alkali, such as a sodium hydroxide and a potassium hydroxide, is used preferably.

[0071] A not well-known thing is contained in the compound (4) used for the raw material of the reaction production process type 2 in part. The manufacturing method of these raw material compound is shown below.

[0072] [Reaction production process type 11]

[0073]

[Formula 14]

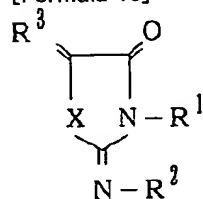


[0074] [— the inside R1 of a formula and R5 are the same as the above.] The above-mentioned reaction is performed in an inert solvent, for example, diethylether, THF, dioxane, water, or such mixtures. About 1-3 mols (11) of compounds are usually used to compound (10) 1 mol. At about 0-50 degrees C, a reaction is usually performed for about 1 to 20 hours.

[0075] The compound expressed with the following general formula among this invention compounds is a new molecular entity.

[0076]

[Formula 15]



[0077] R1 among [type A hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group. A low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group, the phenoxy low-grade alkanoyl radical which has had the low-grade alkoxy carbonyl group on a phenyl ring, or a low-grade cycloalkyl radical is shown. R2 Radical - NHR4 {R4 on a hydrogen atom and a phenyl ring Halogen atom, The phenyl sulfonyl group which has had 1-3 substituents chosen from a nitro

group, a lower alkoxy group, and a low-grade alkyl group, Phenyl low-grade alkanoyl radical or radical-CO-NHR5 (R5 shows the phenyl group, phenyl low-grade alkyl group, or naphthyl group which has had the halogen atom on a low-grade alkyl group and phenyl ring.) is shown or it is R2. Radical-N=R6 (R6 Low-grade alkylidene radical, On the low-grade alkylidene radical which has 1-2 low-grade cycloalkyl radicals, and a phenyl ring, a halogen atom, A carboxyl group, a low-grade alkoxy carbonyl group, a nitro group, a hydroxyl group, The phenyl low-grade alkylidene radical which has had 1-3 substituents chosen from a lower alkoxy group and a halogenation low-grade alkyl group, The phenoxy low-grade alkylidene radical which has had the carboxyl group on the phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the nitro group on a phenyl ring, a low-grade alkenylidene radical, a low-grade cyclo alkylidene radical, or a phenyl ring is shown.) is shown and it is R3. The phenyl low-grade alkylidene radical or phenyl low-grade alkenylidene radical which has had two hydrogen atoms and the substituent chosen from a halogen atom and a halogenation low-grade alkyl group on a phenyl ring is shown. X is -S- or -N (R7). - (R7 shows a hydrogen atom, low-grade alkyl group, and carboxy low-grade alkyl group or a low-grade alkoxy carbonyl low-grade alkyl group.) It is shown and is R1. R4 or R4 R7 Oxo-ethylene may be formed unitedly.

[0078] However, R1 A hydrogen atom and R3 By two hydrogen atoms, and when X is -S- R2 Radical - NHR4 (phenyl sulfonyl group which R4 has had the lower alkoxy group on a hydrogen atom or a phenyl ring), R2 [or] — radical-N=R6 (R6 — a low-grade alkylidene radical and phenyl ring top — a halogen atom —) Don't be the phenyl low-grade alkenylidene radical which has had the nitro group on the phenyl low-grade alkylidene radical which has had the substituent chosen from a nitro group, a hydroxyl group, and a lower alkoxy group, or a phenyl ring.

[0079] R1 [furthermore,] A hydrogen atom and R2 Radical-N=R6 and the case where X is -S- or -NH- R3 R6 Don't be a phenyl low-grade alkylidene radical at coincidence.

[0080] Furthermore, it is R2 again. Radical - NHR4 and R3 It is R1, when it is two hydrogen atoms and X is -S-. R4 Don't form oxo-ethylene unitedly.] this invention compound includes the addition salt of the acid permitted in physic, or a base compound. The above-mentioned salt is easily formed by making the above-mentioned acid or a base act. As an acid used for salt formation, organic acids, such as oxalic acid, a maleic acid, a fumaric acid, a malic acid, a tartaric acid, a citric acid, and a benzoic acid, can be mentioned depending on inorganic acids, such as a hydrochloric acid, a sulfuric acid, a phosphoric acid, and a hydrobromic acid, and the case, for example. Moreover, as a base compound used for the above-mentioned salt formation, a sodium hydroxide, a potassium hydroxide, a calcium hydroxide, a sodium carbonate, a potassium hydrogencarbonate, etc. can be mentioned, for example.

[0081] The compound of the general formula (1) manufactured by the describing [above] all directions method and its salt can carry out isolation purification from the system of reaction easily with the usual separation means, for example, distillation, the recrystallizing method, a column chromatography, preparative thin-layer chromatography, a solvent extraction method, etc.

[0082] this invention Maillard reaction inhibitor is used with the gestalt of usually common physic pharmaceutical preparation. Pharmaceutical preparation is prepared using a diluent or excipients, such as the bulking agent usually used, an extending agent, a binder, a **** agent, disintegrator, a surface active agent, and lubricant. As this physic pharmaceutical preparation, various kinds of gestalten can choose according to the therapy purpose, and a tablet, a pill, powder, liquids and solutions, suspension, an emulsion, a granule, a capsule, suppositories, injections (liquids and solutions, suspension, etc.), an ointment, etc. are mentioned as that typical thing. It faces casting in the gestalt of a tablet. As support For example, a lactose, white soft sugar, a sodium chloride, Grape sugar, a urea, starch, a calcium carbonate, a kaolin, crystalline cellulose, Excipients, such as a silicic acid, water, ethanol, propanol, simple syrup, grape-sugar liquid, Starch liquid, a gelatin solution, a carboxymethyl cellulose, a shellac, Binders, such as methyl cellulose, potassium phosphate, and a polyvinyl pyrrolidone, Desiccation starch, sodium alginate, agar powder, the end of a laminaran, A sodium hydrogencarbonate, a calcium carbonate, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester Sodium lauryl sulfate, a stearin acid monoglyceride, starch, Decay inhibitors, such as disintegrator, such as a lactose, white soft sugar, stearin, cocoa butter, and hydrogenated oil, Absorption enhancers, such as a quarternary-ammonium-salt radical and sodium lauryl sulfate, Lubricant, such as a polyethylene glycol, etc. can be used in adsorbents, such as moisturizers, such as a glycerol and starch, starch, a lactose, a kaolin, a bentonite, and a colloid silicic acid, purification talc, a stearate, and the end of a boric acid. Furthermore, a tablet can be used as the tablet which gave the usual coating if needed, for example, a sugar-coated tablet, a gelatin encapsulation lock, an enteric tablet, a film coated tablet or an auxiliary rim lock, and a multilayered tablet. It faces casting in the gestalt of a pill and disintegrator, such as binders, such as excipients, such as grape sugar, a lactose, starch, cacao butter, hardening vegetable oil, a kaolin, and talc, gummi arabicum pulveratum, powdered tragacanth, gelatin, and ethanol, a laminaran, and agar, etc. can be used as support. It faces casting in the gestalt of suppositories and the ester of a polyethylene glycol, cacao butter, higher alcohol, and higher alcohol, gelatin, semisynthetic glyceride, etc. can be used as support. Preparation of a capsule mixes various kinds of support and this invention compounds which were usually illustrated above according to a conventional method, and is performed by filling up a hard gelatine capsule, a hard capsule, etc. When prepared as injections, liquids and solutions, an emulsion, and suspension are sterilized, and it is desirable that they are blood and an isotonicity. It faces casting in these gestalten and water, a lactic-acid aqueous solution, ethyl alcohol, propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester can be used as a diluent. In addition, the salt, the BUTOU sugar, or the glycerol of sufficient amount to prepare an isosmotic solution in this case may be made to contain in physic pharmaceutical preparation, and the usual solubilizing agent, a buffer, an aponia-ized agent, etc. may be added. A coloring agent, a preservative, perfume, a flavor agent, a sweetening agent, etc. and other drugs may be made to contain in physic pharmaceutical preparation

if needed furthermore. It faces manufacturing medicine in the gestalt of a paste, a cream, and gel, and white vaseline, paraffin, a glycerol, a cellulosic, a polyethylene glycol, silicon, a bentonite, etc. can be used as a diluent.

[0083] Although especially the amount of this invention compound which should be contained in this invention physic pharmaceutical preparation is not limited but is suitably chosen from a large range, it is usually good in physic pharmaceutical preparation to consider as 1 – 70 % of the weight.

[0084] Although the medication method of this invention physic pharmaceutical preparation does not have especially a limit and various decision is made according to various and formulation, such as a patient's age, conditions of sex and others, and a condition of a disease, etc., a medicine is prescribed for the patient by taking orally or parenteral usually systemic or locally. for example, it administers orally with the gestalt of a tablet, a pill, liquids and solutions, suspension, an emulsion, a granule, and a capsule — having — the gestalt of injections — necessity — responding — the usual water addition — mixing — the inside of the inside of a vein, intramuscular, and a hide, and hypodermically — or intraperitoneal administration is carried out, and also intrarectal administration is carried out as suppositories, or it is applied as an ointment.

[0085] Although the dose to the man of this invention physic pharmaceutical preparation is suitably chosen by age, weight, a symptom, a curative effect, a medication method, the processing time, etc., a medicine may usually be prescribed for the patient in about 0.1–100mg per weight per day of 1kg, and this pharmaceutical preparation may be prescribed for the patient in several steps from 1 time per day. Of course, as mentioned above, since a dose is changed on condition that versatility, an amount smaller than the above-mentioned dose range may be enough as it, and it may be required across a range.

[0086]

[Example] The example of manufacture of the compound used by this invention is hereafter given as an example, and, subsequently the pharmacological test result and the example of pharmaceutical preparation of these compounds are shown.

[0087] Example 1 (1) Metallic sodium of 1.61 g was melted to the 100ml methanol, after adding isopropylidene aminoguanidine 4.00g to the prepared methanol solution of sodium methoxide and agitating under a room temperature for 1 hour, 5.88g of glycine ethyl ester hydrochlorides was added, and heating reflux was carried out for 16 hours. Water and chloroform were added and distributed after cooling a reaction mixture, and chloroform extracted the water layer further 3 times. The organic layer and the extract were doubled, with sulfuric anhydride magnesium, after desiccation, vacuum concentration was carried out, residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted and 2-isopropylidene hydrazono imidazolidine-4-ON 0.81g was obtained as a white crystal with chloroform-methanol 100:1 (v/v) mixed solvent.

[0088] NMR(CD₃ OD) δ ppm: 3.93 (s, 2H)
1.99(d,J=5.71Hz,6H)

m. p.182–187–degree-C above (1) Same actuation was performed and the following compound was obtained.

[0089] (2) 2-benzylidene hydrazono imidazolidine-4-ON m.p.246–248 degree C.

[0090] (3) 2- α -methyl SHINNAMIRIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON m.p.243–245 degree C.

[0091] (4) 2-cyclo PENCHIRIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) δ ppm:3.75 (s, 2H)
2.29–2.49 (m, 4H)

1.65–1.88 (m, 4H).
[0092] (5) 2-(1-cyclo propyl ethylidene hydrazono) imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) δ ppm:3.81 (s, 2H)
1.74(s,3H)

1.50–1.63 (m, 1H)
0.64–0.85 (m, 4H)

m. p.169–172 degrees C.

[0093] (6) 2-cyclohexyl methylene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) δ ppm:7.36 (d, J= 5.61Hz, 1H)
3.76(s,2H)

2.17–2.29 (m, 1H)
1.64–1.75 (m, 4H)
1.15–1.30 (m, 5H).

[0094] (7) 2-cyclohexylidene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) δ ppm:3.97 (s, 2H)
2.50–2.53 (m, 2H)
2.28–2.31 (m, 2H)

1.66–1.69 (m, 6H).
[0095] (8) 2-n-swine RIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) δ ppm:7.47 (t, J= 5.61Hz, 1H)
3.76(s,2H)

2.17–2.29 (m, 2H)
1.41–1.57 (m, 2H)

0.90(t,J=7.26Hz,3H)

m. p.158–162 degrees C.

[0096] (9) 2-JISHIKUROPUIPIRU methylene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) δ ppm:3.79 (s, 2H)
0.47–1.06 (m, 10H).

[0097] (10) 2-(1-trifluoromethyl ethylidene hydrazono) imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) δ ppm:11.28 (s, 1H)
7.79(s,1H)

3.98(s,2H)

2.06 (s, 3H).

[0098] (11) 2-hexafluoro isopropylidene hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:3.99 (s, 2H).

[0099] Example 2 (1) Benzylidene aminoguanidine 5.70g was added to the methanol solution of the sodium methoxide which dissolved in the 150ml methanol and prepared metallic sodium of 2.30 g, after agitating under a room temperature for 1 hour, IMINOJASE tech acid diethyl ester 11.35g was added, and heating reflux was carried out for 17 hours.

[0100] Water and chloroform were added and distributed after cooling a reaction mixture, and chloroform extracted the water layer 3 times further. The organic layer and the extract were doubled, with sulfuric anhydride magnesium, after desiccation, vacuum concentration was carried out, residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted with chloroform-methanol 100:1 (v/v) mixed solvent, and 2-benzylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 2.61g was obtained.

[0101] NMR(CDCI3) deltappm: 8.26 (s, 1H)

7.32-7.68 (m, 5H)

4.23(s,2H)

4.01(s,2H)

3.77(s,3H)

m. p.149-153 degrees C.

[0102] (2) Methanol 40ml and 14ml of 2-N sodium hydroxides were added to 2.61g of compounds obtained above, and it agitated under the room temperature for 4 hours. The reaction mixture was condensed under reduced pressure, 10ml of water was added to residue, and 1-N hydrochloric acid neutralized. Insoluble matter was separated, water and the ether washed, and 2-benzylidene hydrazono-1-carboxymethyl imidazolidine-4-ON 1.82g was obtained.

[0103] NMR(DMSO-d6) deltappm: 11.37 (brs, 1H)

8.16(s,1H)

7.34-7.86 (m, 5H)

4.08(s,2H)

4.02(s,2H)

m. p.218-222 degrees C.

[0104] The following compound was obtained by the same actuation as the above.

[0105] (3) 2-isopropylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON NMR(CDCI3) deltappm:4.15 (s, 2H)

4.02(s,2H)

3.76(s,3H)

1.97(s,3H)

1.94 (s, 3H).

[0106] (4) 1-methoxy carbonylmethyl-2-alpha-methyl SHINNAMIRIDEN hydrazono imidazolidine-4-ON NMR(CDCI3) deltappm:8.04 (s, 1H)

7.26(s,5H)

6.72(s,1H)

4.22(s,2H)

4.09(s,2H)

3.78 (s, 3H).

[0107] (5) 2-(4-carboxy benzylidene hydrazono)-1-carboxymethyl imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:11.47 (brs, 1H)

8.20(s,1H)

7.49(brs,4H)

4.08(s,2H)

3.84(s,2H)

m. p.205-209 degrees C.

[0108] Example 3 (1) 2-isopropylidene hydrazono imidazolidine-4-ON 154mg, 198mg [of sodium acetate], 5ml [of acetic acids], and thinner MIKKU aldehyde 317mg mixed liquor was agitated at 60 degrees C for 19 hours. Water and chloroform were added and distributed to reaction mixed liquor, and chloroform extracted the water layer 3 times further. An organic layer and an extract are doubled, and with sulfuric anhydride magnesium, vacuum concentration is carried out after desiccation, residue is charged to a silica gel column chromatography, and it is eluted with chloroform-ethyl-acetate =1:1 (v/v) mixed solvent, and is 2-thinner millimeter DIN hydrazono. - 5-thinner millimeter DIN imidazolidine-4-ON 62mg was obtained. m. p.154-156 degrees C.

[0109] The following compound was obtained by the same actuation as the above.

[0110] (2) 2-benzylidene hydrazono-5-benzylidene thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:8.49 (s, 1H)

7.21-7.93 (m, 11H).

[0111] (3) 2-thinner millimeter DIN hydrazono-5-thinner millimeter DIN thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6)

deltappm:12.35 (brs, 1H)

8.26(d,J=8.13Hz,1H)

6.79-7.68 (m, 15H).

[0112] (4) 2-(4-trifluoromethyl benzylidene hydrazono)-5-(4-trifluoromethyl benzylidene) thiazolidine-4-ON
NMR(DMSO-d6) δ ppm: 8.61 (s, 1H)

7.67-8.07 (m, 9H).

[0113] Example 4 (1) 2 - Benzylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 1.10g, 520mg [of sodium acetate], 10ml [of acetic acids], and thinner MIKKU aldehyde 1.34g mixed liquor was agitated at 60-70 degrees C for 16 hours.

[0114] Water and ethyl acetate were added and distributed after cooling reaction mixed liquor, and ethyl acetate extracted the water layer 3 times further. The organic layer and the extract were doubled, with sulfuric anhydride magnesium, after desiccation, vacuum concentration was carried out, residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted with n-hexane-ethyl-acetate =1:1 (v/v) mixed solvent, and 2-thinner millimeter DIN hydrazono-5-Singh Nami Liden-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 620mg was obtained.

[0115] NMR(CDCI3) δ ppm: 8.02-8.33 (m, 2H)

7.18-7.78 (m, 12H)

6.69(d, J=15.8Hz, 1H)

5.95(d, J=11.4Hz, 1H)

4.53(s, 2H)

3.81 (s, 3H).

[0116] (2) Methanol 20ml and 2.4ml of 2-N sodium hydroxides were added to 620mg of compounds obtained above, and it agitated under the room temperature for 24 hours. 1-N hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and it neutralized. It condenses under reduced pressure, recrystallizes by ethanol, and is 1-carboxymethyl-2-thinner millimeter DIN hydrazono. - 5-thinner millimeter DIN imidazolidine-4-ON 417mg was obtained. m. p. 246-248 degrees C.

[0117] Example 5 (1) Phenyl isocyanate 3.57g was added after dissolving thiosemicarbazide 2.73g in the mixed solvent of THF 80ml and 20ml of water, and it agitated under the room temperature for 6 hours. Vacuum concentration of the reaction mixture was carried out, 100ml of water was added to residue, precipitate was crushed, and was separated and rinsed, further, it recrystallized with the methanol and 1.80g of white crystal objects was obtained.

[0118] (2) This was dissolved in ethanol 80ml, 1.26g of ethyl chloroacetate and 840mg of sodium acetate were added, and heating reflux was carried out for 16 hours. A reaction mixture is cooled, the depositing crystal is separated and it is 2-(4-phenyl semicarbazono) thiazolidine. - 4 - It turns on. 1.65g was obtained.

[0119] NMR(DMSO-d6) δ ppm: 11.64 (brs, 1H)

9.01(s, 1H)

8.92(s, 1H)

6.82-7.52 (m, 5H)

3.91 (s, 2H).

[0120] The same actuation as the above was performed and the following compound was obtained.

[0121] (3) 2-(4-naphthyl semicarbazono) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) δ ppm: 11.56 (brs, 1H)

9.12(s, 1H)

8.69(s, 1H)

7.35-8.07 (m, 7H)

3.97 (s, 2H).

[0122] (4) 2-[4-(4-chlorophenyl) semicarbazono] thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) δ ppm: 11.47 (brs, 1H)

9.02(s, 2H)

7.50(d, J=9.01Hz, 2H)

7.26(d, J=8.79Hz, 2H)

3.92 (s, 2H).

[0123] (5) 2-(4-benzyl semicarbazono) thiazolidine-4-ON m.p. 218-220 degree C.

[0124] (6) 2-[4-(4-fluoro phenyl) semicarbazono] thiazolidine-4-ON m.p. 223-225 degree C (7) 2-(4-butyl

semicarbazono) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) δ ppm: 11.43 (brs, 1H)

8.56(s, 1H)

6.41(t, J=5.9Hz, 1H)

3.88(s, 2H)

2.87-3.19 (m, 2H)

1.25(brs, 4H)

0.88 (t, J= 6.3Hz, 3H).

[0125] Example 6 (1) Methanol 10ml and 1ml of 2-N sodium hydroxides were added to 2-isopropylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 226mg, and it agitated under the room temperature for 16 hours. 1-N hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and it neutralized, condensed under reduced pressure, and recrystallized with the methanol, and the 1, 4, 5, and 7-tetraaza bicyclo [4, 3, 0] nonane-5-en -3 and 8-dione 75mg were obtained.

NMR(DMSO-d6) δ ppm: 11.00 (brs, 1H)

10.07(brs, 1H)

3.79(s, 2H)

3.73(s,2H)

m. p.300 or more degrees C.

[0126] Example 7 (1) Suspension was carried out to the bottom of ice-cooling to DMF20ml of 96mg of 60% sodium hydride, and after adding gradually 5ml of 2-benzylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 548mg DMF solutions to this and making it agitate them for 30 minutes, 254mg of ethyl chloroacetate was dropped slowly, and it agitated at 80 degrees C for 1 hour. Water and chloroform were added and distributed after cooling a reaction mixture, and chloroform extracted the water layer 3 times further. The organic layer and the extract were doubled, with sulfuric anhydride magnesium, after desiccation, vacuum concentration was carried out, residue was recrystallized from the chloroform-n-hexane, and 2-benzylidene hydrazono-3-ethoxy carbonylmethyl-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 320mg was obtained.

[0127] NMR(CDCI3) deltappm: 8.13 (s, 1H)

7.25-7.60 (m, 5H)

4.71(s,2H)

4.41(s,2H)

4.14(s,2H)

4.17(q,J=5.9Hz,2H)

3.71(s,3H)

1.29 (t, J= 7.0Hz, 3H).

[0128] (2) Methanol 15ml and 3ml of 2-N sodium hydroxides were added to this, and it agitated under the room temperature for 2 hours. The reaction mixture was condensed under reduced pressure, 3ml of water was added to residue, and 1-N hydrochloric acid neutralized. Insoluble matter was filtered, vacuum concentration of the filtrate was carried out again, with the methanol, it recrystallized and 2-benzylidene hydrazono -1 and 3-dicarboxy methylimidazo lysine-4-ON 180mg was obtained.

[0129] NMR(DMSO-d6) deltappm: 8.12 (s, 1H)

7.33-7.79 (m, 5H)

4.67(s,2H)

4.26(s,2H)

4.19 (s, 2H).

[0130] Example 8 (1) (1) of an example 7 10ml of 0.5-N hydrochloric acids was added to obtained 2-benzylidene - hydrazono-3-ethoxy carbonylmethyl-1-methoxy carbonylmethyl imidazolidine-4-ON 230mg, and steam distillation was performed for 40 minutes. After cooling a reaction mixture, vacuum concentration is carried out, residue is charged to a silica gel column chromatography, and it is eluted with chloroform-ethyl-acetate =1:2 (V/V) mixed solvent, and is 7-ethoxy carbonylmethyl. - The 1, 4, 5, and 7-tetraaza bicyclo [4, 3, 0] nonane-5-en -3 and 8-dione 60mg were obtained.

[0131] NMR(DMSO-d6) deltappm: 10.24 (s, 1H)

4.20(s,2H)

4.04(q,J=6.91Hz,2H)

3.98(s,2H)

1.20(t,J=6.81Hz,3H)

m. p.188-193 degrees C.

[0132] (2) Ethanol 5ml and 0.3ml of 2-N sodium hydroxides were added to this, and it agitated under the room temperature for 2 hours. A reaction mixture is condensed under reduced pressure, and residue is dissolved in water, 1-N hydrochloric acid neutralizes, and it condenses under reduced pressure again, recrystallizes with a methanol, and is 7-carboxymethyl. - The 1, 4, 5, and 7-tetraaza bicyclo [4, 3, 0] nonane-5-en -3 and 8-dione 29mg were obtained.

[0133] NMR(DMSO-d6) deltappm: 8.44 (brs, 1H)

4.33(s,2H)

4.09(s,2H)

3.93 (s, 2H).

[0134] Example 9 (1) Suspension was carried out to the bottom of ice-cooling to DMF20ml of 192mg of 60% sodium hydride, and after adding gradually about 5ml of 2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON 716mg DMF solutions and agitating them for 30 minutes to this, 588mg of ethyl chloroacetate was dropped slowly, and it agitated under the room temperature for 3 hours.

[0135] Water and chloroform were added and distributed to the reaction mixture, the organic layer was washed twice with water, and it dried with sulfuric anhydride magnesium. Vacuum concentration was carried out, residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted with chloroform-ethyl-acetate =10:1 (V/V) mixed solvent, and 3-ethoxy carbonylmethyl-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON 870mg was obtained.

[0136] NMR(CDCI3) deltappm: 4.49 (s, 2H)

4.21(q,J=7.03Hz,2H)

3.82(s,2H)

2.01(d,J=6.38Hz,6H)

1.26(t,J=7.25Hz,3H)

m. p.60-62 degrees C.

[0137] (2) Methanol 20ml and 3ml of sodium hydroxides were added to 870mg of compounds obtained above under ice-cooling, and it agitated for 1 hour. 1-N hydrochloric acid was added to the reaction mixture, and it neutralized, condensed under reduced pressure, and recrystallized by ethanol, and 3-carboxymethyl-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON 280mg was obtained.

[0138] NMR(DMSO-d6) deltappm: 3.97 (s, 2H)

3.81(s,2H)

1.97 (s, 6H).

[0139] Above (1) And (2) By same actuation, following each compound was obtained using the suitable start raw material.

[0140] (3) 5-benzylidene-2-benzylidene hydrazono-3-carboxymethyl thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6)

deltappm:8.53 (s, 1H)

7.50-7.81 (m, 11H)

4.16(s,2H)

m. p.300 or more degrees C.

[0141] (4) 3-(3-carboxy propyl)-2-thinner millimeter DIN hydrazono-5-thinner millimeter DIN thiazolidine-4-ON

NMR(DMSO-d6) deltappm:7.12 (d, J= 9.01Hz, 1H)

6.81-7.83 (m, 15H)

3.93(t,J=6.1Hz,2H)

1.71-2.38 (m, 4H).

[0142] (5) 3-(5-carboxy pentyl)-2-thinner millimeter DIN hydrazono-5-thinner millimeter DIN thiazolidine-4-ON

NMR(CDCI3) deltappm:8.21(s, 1H)
6.83-7.59 (m, 15H)

3.91(t,J=6.03Hz,2H)

1.44-2.54 (m, 8H).

[0143] example 10 (1) (1) of an example 9 obtained 3-ethoxy carbonylmethyl-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON 2.0g and 30ml of 0.5-N hydrochloric acids -- in addition, steam distillation was performed for 15 minutes. The reaction mixture was cooled, precipitate which deposited was ****(ed) and filtrate was condensed under reduced pressure. A saturation sodium-hydrogencarbonate solution and chloroform were added and distributed to residue, the organic layer was washed 3 times with water, and it dried with sulfuric anhydride magnesium. Vacuum concentration was carried out, residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted with chloroform-ethyl-acetate =4:1 (V/V) mixed solvent, and 3-ethoxy carbonylmethyl-2-hydrazono thiazolidine-4-ON 870mg was obtained.

[0144] NMR(DMSO-d6) deltappm: 5.26 (s, 2H)

4.29(s,2H)

4.12(q,J=7.03Hz,2H)

1.19 (t, J= 7.04Hz, 3H).

[0145] (2) Moreover, vacuum concentration of a saturation sodium-hydrogencarbonate layer and the water layer was doubled and carried out, insoluble matter was ****(ed) after suspension to ethanol for residue, vacuum concentration of the filtrate was carried out again, it recrystallized bywater, and 2H-CHIAZORO [2 and 3-c], and [1, 2, 4] triazine -3 and 6(4H, 7H)-dione 315mg was obtained as a ring closure object.

[0146] NMR(DMSO-d6) deltappm: 10.79 (s, 1H)

4.09 (s, 4H).

[0147] (3) Above (1) After adding dioxane 15ml, 3ml [of water], 76mg [of potassium carbonate], 2, and 4-dinitrobenzene sulfonyl chloride 300mg to 200mg of obtained compounds under ice-cooling, it agitated under the room temperature for 1 hour. It condensed under reduced pressure of a reaction mixture, residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted with chloroform-ethyl-acetate =1:1 (V/V) mixed solvent, and 2-(2, 4-dinitrobenzene SURUHONO hydrazono)-3-ethoxy carbonylmethyl thiazolidine-4-ON 180mg was obtained.

[0148] NMR(CDCI3) deltappm: 8.63 (s, 1H)

8.54(d,J=8.57Hz,1H)

8.26(d,J=8.35Hz,1H)

4.29(s,2H)

4.14(q,J=7.01Hz,2H)

3.92(s,2H)

1.24(t,J=7.04Hz,3H)

m. p.163-165 degrees C.

[0149] (4) Above (3) Ethanol 5ml and 0.5ml of sodium hydroxides were added to 180mg of obtained compounds, and it agitated under the room temperature for 20 hours. The reaction mixture was condensed under reduced pressure, water was added to residue, and 1-N hydrochloric acid neutralized. Insoluble matter was separated, water and the ether washed, and 3-carboxymethyl-2-(2, 4-dinitrobenzene SURUHONO hydrazono) thiazolidine-4-ON 130mg was obtained.

[0150] NMR(DMSO-d6) deltappm: 8.86 (s, 1H)

8.63(d,J=8.57Hz,1H)

8.23(d,J=8.57Hz,1H)

4.21(s,2H)

4.14 (s, 2H).

[0151] Above (3) - (4) The following compound was obtained by same actuation.

[0152] (5) 3-carboxymethyl-2-(2-nitrobenzene SURUHONO hydrazono) thiazolidine-4-ON NMR(CD₃ OD)

deltappm:7.59-8.04 (m, 4H)

4.21(s,2H)

3.95 (s, 2H).

[0153] (6) 2-(4-bromobenzene SURUHONO hydrazono)-3-carboxymethyl thiazolidine-4-ON NMR(CD₃ OD)

deltappm:7.74 (s, 4H)

4.32(s,2H)

3.98 (s, 2H).

[0154] (7) 3-ethoxy carbonylmethyl-2-phenylacetyl hydrazono thiazolidine-4-ON NMR(CDCl₃) deltappm:7.24 (s, 5H)

4.58(s,2H)

4.19(q,J=7.0Hz,2H)

4.01(s,2H)

3.72(s,2H)

1.23(t,J=6.9Hz,3H)

m. p.200-203 degrees C.

[0155] (8) 3-ethoxy carbonylmethyl-2-(4-methoxybenzene SURUHONO hydrazono) thiazolidine-4-ON NMR(CDCl₃)

deltappm:7.80 (d, J= 8.79Hz, 2H)

6.95(d,J=8.79Hz,2H)

4.35(s,2H)

4.13(q,J=7.25Hz,2H)

3.86(s,5H)

1.22 (t, J= 7.0Hz, 3H).

[0156] Example 11 (1) (1) of an example 9 984mg [of sodium acetate], 10ml [of acetic acids], and cinnamaldehyde 2.54g was added to obtained 3-ethoxy carbonylmethyl-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON 1.03g, and it agitated at 110-120 degrees C for 16 hours. The crystal which adds 20ml of water to reaction mixed liquor, and deposits is separated, and it recrystallizes from a benzene-n-hexane, and is 3-ethoxy carbonylmethyl-2-thinner millimeter DIN hydrazono as a light yellow crystal. - 5-thinner millimeter DIN thiazolidine-4-ON 810mg was obtained. m. p.210-212 degrees C.

[0157] (2) Following example 2 (2) 3-carboxymethyl-2-thinner millimeter DIN hydrazono-5-thinner millimeter DIN thiazolidine-4-ON was obtained by same actuation.

[0158] NMR(DMSO-d₆) deltappm: 8.29 (d, J= 8.13Hz, 1H)

6.89-7.72 (m, 15H)

4.48(s,2H)

m. p.300 or more degrees C.

[0159] The following compound was obtained by the same actuation as the above.

[0160] (3) 3-carboxymethyl-2-(4-fluoro benzylidene hydrazono)-5-(4-fluoro benzylidene) thiazolidine-4-ON was obtained.

[0161] NMR(DMSO-d₆) deltappm: 8.53 (s, 1H)

7.22-7.89 (m, 9H)

4.13 (s, 2H).

[0162] Example 12 (1) Ether 20ml, 5ml [of water], 840mg [of sodium hydrogencarbonates], 2, and 4-dinitrobenzene sulfonyl chloride 3.20g was added to 2-hydrazono thiazolidine-4-ON 1.31g under ice-cooling, and it agitated under the room temperature at this temperature for 20 hours for 2 hours. It condensed under reduced pressure of a reaction mixture, water and ethyl acetate were added and distributed to residue, the organic layer was washed 3 times with water, it dried with sulfuric anhydride magnesium, vacuum concentration was carried out again, residue was recrystallized with ethanol-water, and 2-(2, 4-dinitrobenzene SURUHONO hydrazono) thiazolidine-4-ON 600mg was obtained as a fine yellow needle crystal. m. p.204-206 degrees C.

[0163] The following compound was obtained by the same actuation as the above.

[0164] (2) 2-(4-toluene SURUHONO hydrazono) thiazolidine-4-ON m.p.163-165 degree C.

[0165] (3) 2-(2, 4-dinitrobenzene SURUHONO hydrazono) imidazolidine-4-ON NMR(DMSO-d₆) deltappm:8.85 (s, 1H)

8.69(d,J=8.58Hz,1H)

8.31(d,J=8.58Hz,1H)

3.87 (s, 2H).

[0166] Example 13 (1) (1) of an example 9 3 obtained - Ethoxy carbonylmethyl-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON 514mg, 197mg of sodium acetate, 10ml of acetic acids, and terephthal aldehyde RIKKUASHIDDO methyl ester 393mg mixed liquor were agitated at 80 degrees C for 3 hours. Reaction mixed liquor was cooled, the crystal which adds water and deposits was separated, water and the ether washed, and 710mg 3-ethoxy carbonylmethyl-2-(4-methoxycarbonyl benzylidene hydrazono) thiazolidine-4-ON was obtained.

[0167] (2) (2) of an example 2 By the same hydrolysis reaction, 2-(4-carboxy benzylidene hydrazono)-3-carboxymethyl thiazolidine-4-ON was obtained.

[0168] NMR(DMSO-d6) deltappm: 8.52 (s, 1H)

7.71-8.12 (m, 4H)

4.41(s,2H)

4.09 (s, 2H).

[0169] Above (1) And (2) The following compound was obtained by same actuation.

[0170] (3) 3-carboxymethyl-2-salicylidene hydrazono thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:10.72 (s, 1H)

8.68(s,1H)

6.83-7.63 (m, 4H)

4.40(s,2H)

4.14(s,2H)

m. p.258-263 degrees C.

[0171] Example 14 (1) (1) of an example 9 3-cyclopentyl-2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON was obtained similarly. m. p.61-63 degrees C.

[0172] The following compound was obtained like the above.

[0173] (2) 2-isopropylidene hydrazono-3-phenoxy acetyl thiazolidine-4-ON NMR(CDCI3) deltappm:6.89-7.26 (m, 5H)

4.84(s,2H)

4.15(s,2H)

2.02(s,6H)

m. p.172-175 degrees C.

[0174] (3) 2-isopropylidene hydrazono-3-methoxycarbonyl phenoxy acetyl thiazolidine-4-ON NMR(CDCI3) deltappm:7.98 (d, J= 8.35Hz, 2H)

6.94(d,J=8.35Hz,2H)

4.89(s,2H)

4.16(s,2H)

3.87(s,3H)

2.01 (s, 6H).

[0175] (4) 2-isopropylidene hydrazono-1-methoxy carbonylmethyl-3-methylimidazo lysine-4-ON NMR(CDCI3) deltappm:4.58 (s, 2H)

3.95(s,2H)

3.72(s,3H)

3.07(s,3H)

1.93(d,J=2.64Hz,6H)

m. p.90-92 degrees C.

[0176] (5) 2-isopropylidene hydrazono-3-methylimidazo lysine-4-ON NMR(CDCI3) deltappm:5.65 (brs, 1H)

3.97(s,2H)

3.11(s,3H)

2.02 (d, J= 2.63Hz, 6H).

[0177] (6) 2-isopropylidene hydrazono -1, 3-dimethyl imidazolidine-4-ON NMR(CDCI3) deltappm:3.83 (s, 2H)

3.37(s,3H)

3.05(s,3H)

1.99 (s, 6H).

[0178] example 15 (1) 2-isopropylidene hydrazono thiazolidine-4-ON 716mg compounded by the well-known method [Can.J.Chem., 37, 1597-1607 (1959)], 394mg of sodium acetate, 10ml of acetic acids, and a terephthal aldehyde rucksack — acid — 720mg mixed liquor was agitated at 80 degrees C for 16 hours. Water and chloroform added and distributed to reaction mixed liquor, and chloroform extracted the water layer 3 times further. The organic layer and the extract were doubled, with sulfuric anhydride magnesium, after desiccation, vacuum concentration was carried out, residue was charged to the silica gel column chromatography, it was eluted with chloroform methanol =50:1 (v/v) mixed solvent, and 2-(4-carboxy benzylidene hydrazono) thiazolidine-4-ON was obtained.

[0179] NMR(DMSO-d6) deltappm: 8.46 (s, 1H)

7.77-8.12 (m, 4H)

3.91(s,2H)

m. p.300 or more degrees C.

[0180] The following compound was obtained by the same method as the above.

[0181] (2) 2-(4-carboxy phenoxy ethylidene hydrazono) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:12.20 (brs, 1H)

7.83-7.93 (m, 3H)

7.06(d,J=8.57Hz,2H)

4.86(d,J=4.62Hz,2H)

3.85(s,2H)

m. p.255-260 degrees C.

[0182] (3) 2-(3, 4, 5-trimethoxy benzylidene hydrazono) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) deltappm:11.87 (brs, 1H)

8.29(s,1H)

7.07(s,2H)

3.81(s,9H)

3.71 (s, 2H).

[0183] (4) 2-phenyl propylidene hydrazono thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) δ ppm:11.69 (brs, 1H)

7.71(t,J=5.1Hz,1H)

7.23(s,5H)

3.80(s,2H)

2.49-2.83 (m, 4H).

[0184] (5) 2-(2-nitro thinner MIRIDEN hydrazono) thiazolidine-4-ON NMR(DMSO-d6) δ ppm:7.0-8.25 (m, 7H)

3.81(s,2H)

Example 16 (1) (3) of an example 10 It is (1) of an example 4 about the obtained 2-(2, 4-dinitrobenzene SURUHONO hydrazono)-3-ethoxy carbonylmethyl thiazolidine-4-ON. Same actuation was performed and 5-Singh Nami Liden-2-(2, 4-dinitrobenzene sulfo NOHITORAZONO)-3-ethoxy carbonylmethyl thiazolidine-4-ON was obtained.

[0185] NMR(CDCI3) δ ppm: 8.68 (s, 1H)

8.55(d,J=8.35Hz,1H)

8.27(d,J=8.57Hz,1H)

6.63-7.60 (m, 8H)

4.41(s,2H)

4.15(q,J=6.81Hz,2H)

1.23 (t, J= 5.49Hz, 3H).

[0186] The following compound was obtained by the same actuation as the above.

[0187] (2) 2-(2, 4-dinitrobenzene SURUHONO hydrazono)-3-ethoxy carbonylmethyl-5-(2-alpha-methyl thinner millimeter DIN) thiazolidine-4-ON NMR(CDCI3) δ ppm:8.69 (s, 1H)

8.55(d,J=8.79Hz,1H)

8.28(d,J=7.92Hz,1H)

6.80-7.59 (m, 7H)

4.42(s,2H)

4.15(q,J=7.25Hz,2H)

2.30(s,3H)

1.23 (t, J= 6.59Hz, 3H).

[0188] The method of the pharmacological test 1 following was followed and the effect of this invention compound which checks the Maillard reaction in a test tube was measured. Namely, bovine serum albumin with a concentration of 100mg [/ml] and the glucose of the concentration of 400mM were dissolved in the 0.5M sodium phosphate buffer solution of pH7.4, the trial drugs of 5mM(s) were dissolved in the pan, and it cultivated for two weeks at 37 degrees C. However, among trial drugs, about each compound of an example 1 (3), an example 2 (5), an example 5 (3) and (4), an example 6 (1), an example 9 (2), an example 10 (5), an example 12 (1), and an example 15 (1), it was made to dissolve so that it may become 6mM concentration, and cultivated for 12 days at 37 degrees C. Culture medium was diluted with the phosphoric acid buffer-ized physiological saline which contains Tween80 0.01% (w/v) 100 times after culture, and fluorometry was carried out on the excitation wavelength of 370nm, and the fluorescence wavelength of 440nm. The rate of inhibition was computed by the following formulas.

[0189] rate (%) of inhibition = $\frac{[(A-B)-(C-D)]}{(A-B)} \times 100$ [— among a formula, in the fluorescence of a (bovine-serum-albumin + glucose), and B, the fluorescence of bovine serum albumin and C show the fluorescence of a (bovine-serum-albumin + glucose + this invention compound), and D shows [A] the fluorescence of a (bovine-serum-albumin + this invention compound), respectively.] A result is shown in the following table 1.

[0190]

[A table 1]

実施例 番号	阻害率 (%)	実施例 番号	阻害率 (%)
1 (1)	9 1	9 (4)	9 5
1 (2)	1 0	9 (5)	8 9
1 (3)	2 6	1 0 (1)	2 2
1 (4)	1 0	1 0 (2)	1 6
1 (5)	2 7	1 0 (3)	8 6
1 (6)	1 3	1 0 (4)	6 9
1 (7)	4	1 0 (5)	5 9
1 (8)	7	1 0 (6)	1 4
1 (9)	8	1 0 (7)	1 3
1 (10)	1 8	1 0 (8)	1 2
1 (11)	3 9	1 1 (1)	7
2 (1)	2	1 1 (2)	8 1
2 (2)	4	1 1 (3)	3 0
2 (3)	2 5	1 2 (1)	9 2
2 (4)	6	1 2 (2)	2 6
2 (5)	4 6	1 2 (3)	9 3
3 (1)	4 9	1 3 (1)	1 2
3 (2)	2 4	1 3 (2)	3 3
3 (3)	5	1 3 (3)	4 1
3 (4)	9	1 4 (1)	2 7
4 (1)	5	1 4 (2)	5
4 (2)	8 8	1 4 (3)	1 0
5 (2)	1 1	1 4 (4)	3
5 (3)	4 3	1 4 (5)	8 2
5 (4)	4 4	1 4 (6)	3 3
5 (5)	7	1 5 (1)	6 7
5 (6)	5 4	1 5 (2)	4 3
5 (7)	5	1 5 (3)	2 4
6 (1)	7 0	1 5 (4)	1 0
7 (1)	9	1 5 (5)	4 3
7 (2)	2	1 6 (1)	8 9
8 (1)	1 0	1 6 (2)	9 5
8 (2)	1 7	化合物 A	6 1
9 (1)	3 4	化合物 B	7 3
9 (2)	6 3	化合物 C	4 1
9 (3)	5 9		

化合物 A : 2-ヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

化合物 B : イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

化合物 C : 2-ヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

[0191] It examined according to pharmacological test 2DIABETES, the 40th volume, and the method of a page [1328-1334th] (1991) publication. That is, the streptozocin (henceforth "STZ") (50 mg/kg) was injected intravenously to the fast male Sprague-Dawley rat (weights 170-200g), blood sugar was measured six days after to it, and what showed 200 or more mg/dl was used. About this STZ diabetes-mellitus rat, the quantum of the albumin under urine collection of 24 hours was carried out by ELISA, and it divided into two groups, and the solution which does not contain trial drugs in one group (n= 7) for trial drugs (the compound of an example 12 (1), 10 mg/kg) at one group (n= 7) was prescribed for the patient, and it considered as the control group. A physiological salt solution containing 0.01% of polysorbate 80 was used for the solution of trial drugs, and the control group was medicated only with this solution. Moreover, the affiliated rat non-taken a measure was made into the normal control group (n= 6), and comparison examination was performed. The medication method performed one administration per for six weeks day using intraperitoneal administration. The amount of albumin elimination in urine two weeks, four weeks, and six weeks after administration initiation was calculated. A result is shown in drawing 1.

[0192] Drawing 1 shows the following thing. That is, in the amount of albumin elimination in urine, depressor effect was accepted in the trial medication group from the 2nd week after administration. And after that, this depressor effect showed control 54%, when it continued for six weeks and finally compared with a control group.

[0193] Tablet 100 lock which tablets after mixing each component below the example of pharmaceutical preparation with a conventional method, and has a 50mg active ingredient in 1 lock was obtained.

[0194]

Example 10 (3) 5g sodium lauryl sulfate 0.2g magnesium stearate 0.2g crystalline cellulose 4.6g

[Translation done.]

*** NOTICES ***

Japan Patent Office is not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DESCRIPTION OF DRAWINGS

[Brief Description of the Drawings]

[Drawing 1] It is the graph which shows a change of the amount of albumin elimination in urine with time.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-201993

(43) 公開日 平成5年(1993)8月10日

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C07D233/88				
A61K 31/415	ADD			
	ADP	7252-4C		
31/425	AGZ	7252-4C		
31/53		7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数4 (全22頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平4-222325

(22) 出願日 平成4年(1992)8月21日

(31) 優先権主張番号 特願平3-215621

(32) 優先日 平3(1991)8月27日

(33) 優先権主張国 日本(JP)

(71) 出願人 000206956
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72) 発明者 宮嶋 啓介
滋賀県大津市坂本7丁目30番56号

(72) 発明者 安井 凡平
奈良県生駒市辻町882-16

(72) 発明者 本山 晶章
滋賀県大津市木下町10-16 和田浜マ
ンション104号

(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

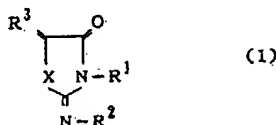
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メイラード反応阻害剤

(57) 【要約】

【構成】 下記式で表される化合物を有効成分とするメイラード反応阻害剤。

【化1】



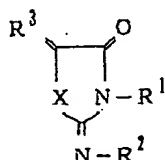
R¹ はH、カルボキシ低級アルキル等、R² は-NHR⁴、-N=R⁴ (R⁴ はH、フェニルスルホニル等、R⁴ は低級アルキリデン等)、R³ はH₂、フェニル低級アルキリデン等、Xは-S-、-N(R⁷)- (R⁷ はH、カルボキシ低級アルキル等)、R⁴ はR¹ 又はR² と共にオキシエチレン基を示してもよい。

【効果】 メイラード反応を阻害し糖尿病合併症や老化に伴う疾患の治療に有用。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



(1')

[式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、

R² は基-NHR⁴ (R⁴ は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基-CO-NHR⁵ (R⁵ は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示

す。) } を示すか、又は R^1 は基 $-N=R^1$ (R^1 は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシ基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。) を示し、

R' は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、

Xは-S-又は-N(R')-(R'は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。)を示し、

R^1 と R^1 、又は R^1 と R^2 は、結合してオキシエチレン基を形成していてもよい。但し、 R^1 が水素原子、 R^2 が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、 R^2 は基-NHR¹ (R^1 は水素原子又はフェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基)、又は R^2 は基-N=R¹ (R^1 は低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基) であってはならない。更に、 R^1 が水素原子、 R^2

¹ が基-N=R' 且つXが-S-又は-NH-の場合
 は、R' とR' は同時にフェニル低級アルキリデン基で
 あってはならない。更にまた、R' が基-NHR'、R
² が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、R' とR
³ は結合してオキソエチレン基を形成してはならな
 い。] で示される化合物又はその塩。

【請求項2】 R^1 が水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基であり、

10 R^1 が基-NHR⁴ であるか、又は R^1 が基-N=R⁵ (R^4 は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にカルボキシ基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基又は低級シクロアルキリデン基を示す。) であり、

R' が水素原子2個又はフェニル低級アルケニリデン基であり、

X が $-N(R')$ であり、

20 R¹ と R⁴ が結合してオキシエチレン基を形成すること
はなく、R¹ が基-NHR⁴ である場合は、必ず R¹ と
R⁷ が結合してオキシエチレン基を形成する請求項1に
記載の化合物又はその塩。

【請求項3】 R^1 が水素原子、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基であり、 R^1 が基- NHR^1 であるか、又は R^1 は基- $N=R^1$ (R^1 は低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。) であり、

R' が氷素原子 2 個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基であり、

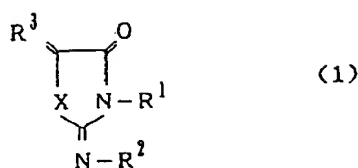
X が $-S-$ であり、

R' と R'、及び R' と R' が結合してオキソエチレン基を形成することはない請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】 一般式

【化2】

3



[式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、

R^2 は基- NHR^4 (R^4 は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基- CO-NHR^5 (R^5 は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示す。))を示すか、又は R^2 は基- $\text{N}=\text{R}^6$ (R^6 は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。)を示し、

R^3 は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、

Xは-S-又は-N(R^7)-(R^7 は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。)を示し、

R^1 と R^2 、又は R^1 と R^2 は、結合してオキソエチレン基を形成していてもよい。]で示される化合物又はその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なメイラード反応阻害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】生体内でのメイラード反応は、蛋白質中に存在する遊離アミノ基によってグルコースなどの還元糖のアルデヒド基が求核反応によって攻撃され、アルジミンと呼ばれる Schiff 塩基を形成することから始まる。次に引き続いて転移を起こしてより安定なアマドリ化合

4

物を形成(非酵素的グリケーション)する。アマドリ化合物は、更に他の蛋白質状のアミノ基と一連の反応をすることによって、褐色の蛍光性物質を形成して蛋白質間の架橋を引き起こす。歴史的には、1912年、メイラード(Maillard)が、アミノ酸と還元糖の混合液を加熱すると褐色に着色することを報告し[Maillard, L. C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599(1912)]、それ以降、この反応は、メイラード反応と呼ばれている。この時彼は既にこの反応が、生体中でも起こり得る事を示唆した。1968年、ラーバー(Rabbar)らは、ヘモグロビンの微小画分であるヘモグロビン A_{1c} が、糖尿病患者血中で増加するのを見だし[Rabbar, S., Clin. Chim. Acta., 22, 296(1968)]、更にこのヘモグロビン A_{1c} が、ヘモグロビン β 鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ転移した型で結合したものであること[Stevens, V. J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998(1977)]等が半明し生体内での非酵素的グリケーションの存在が証明された。

【0003】近年では、更に種々の生体蛋白質がメイラード反応を受けることが確認されている。例えば、グリケーションを受けたヘモグロビン量は、糖尿病患者において約3倍に増加していた[Abraham, E. C. et al., J. Lab. Clin. Med. 102, 187(1983)]。糖尿病患者血清アルブミンでもグリケーション量の増加がみられている[R. Dohofner and O. H. Wieland, Diabetes, 29, 417(1980)]。また、糖尿病患者から得られた皮膚コラーゲンにおいて、蛍光の増大が認められている[Vincent M. Monnier, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 583(1984)]。非酵素的グリケーションは、健康人においても見られる現象であるが、この褐色の蛍光性物質の蓄積は代謝回転速度の遅い蛋白質で、老化や血糖値の上昇する糖尿病状態において、顕著に観察される。これは、メイラード反応生成物の蓄積量が、血糖値とその標的蛋白質の代謝回転速度等によって決定されるためであるとパトリック(Patrick)らによって論じられている[Patrick, J. S., Thorpe, S. R., Baynes, J. W. Journal of Gerontology 45, 1, B18-23 1990]。

【0004】このようなメイラード反応生成物と糖尿病及び老化に関わる種々の病因との関連が論じられている。たとえば、グリケーション化血清蛋白質をマウスに12週間にわたって静脈内投与すると糖尿病で見られる様な典型的な腎障害を引き起こすこと[B. A. McVerry et al. The Lancet, 5, 738(1980)]が報告されている。糖尿病性神経障害の成因の一つとして神経ミエリン蛋白質の非酵素的グリケーションの関与も考えられている[Monnier, V. M. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431(1982)]。

【0005】眼球レンズクリスタリンは、生合成された後は代謝回転の無い特殊な蛋白質であるが、セラミ(Cerami)らは、このクリスタリンがグリケーションを受けるとジスルフィド結合を有する無色の架橋体と、有色で

蛍光を有する架橋体が形成されることを見いだした [Monnier, V. M. & Cerami, A., *Science*, 211, 491 (1981) Monnier, V. M. & Cerami, A., *Biochim. Biophys. Acta*, 760, 97 (1983)]。クリスタリンがグリケーションを受けることによって生じる重合、不溶性化、蛍光の増大、及び褐色化は、加齢に伴うレンズの変化と酷似している [Chiou, S. H., et al., *J Biol. Chem.* 256, 5176 (1981)]。

【0006】結合組織を構成する蛋白質であるコラーゲン、エラスチンは、代謝回転の非常に遅い蛋白質であるが、腎糸球体基底膜、皮膚、腱などにおいて、グルコースとの結合物が見いだされている [Monnier, V. M., et al., *Maillard Reaction in Food*, Prog. Food Nutr. Sci. 5, 315, Pergamon Press, London]。ブラウソリー (Brownlee) らは、糖尿病ラットにおいて血管壁コラーゲンの架橋が増加し蛍光性物質が蓄積すること、またそれが非酵素的な機構によることを示し [Brownlee, M. et al., *Science*, 232, 1629 (1986)]、動脈壁の硬化との関連も考えられている [Rosenburg, H., et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 91, 498 (1979)]。

【0007】以上のように生体内メイラード反応は、糖尿病並びに老化に関わる種々の疾患に関与しているものと考えられる。

【0008】

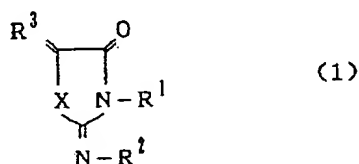
【発明が解決しようとする課題】本発明は新規なメイラード反応阻害剤を提供することを目的とする。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明によれば下記一般式(1)

【0010】

【化3】



【0011】【式中、R¹ は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、R² は基-NHR² (R² は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基-CO-NHR² (R² は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示す。))を示すか、又はR² は基-N=R² (R² は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデ

ン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシ基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。)を示し、R¹ は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、Xは-S-又は-N(R¹)- (R¹ は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。)を示し、R¹ とR²、又はR¹ とR² は、結合してオキソエチレン基を形成していてもよい。]で示される化合物又はその塩から選ばれる化合物の少なくとも一つを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤が提供される。

【0012】本発明化合物及びその塩は、メイラード反応を阻害することにより、種々の糖尿病合併症、例えば、冠動脈性疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化症、関節硬化症、白内障および網膜症、また、老化によって引き起こされる疾患、例えば、アテローム性動脈硬化症、老人性白内障の治療及び/または予防に有用である。

【0013】本明細書に於て示される各基は、より具体的には夫々次の通りである。

【0014】低級アルキル基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

【0015】低級アルコキシ基としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。

【0016】ハロゲン原子としては、それが独立に存在する場合又は他の基中に存在する場合の如何を問わず、弗素、塩素、臭素及び沃素原子を示す。

【0017】カルボキシ低級アルキル基としてはカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、1-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル、4-カルボキシブチル、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエチル、5-カルボキシペンチル、6-カルボキシヘキシル、2-メチル-3-カルボキシプロピル基等のアルキル部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるカルボキシアルキル基を例示できる。

7

【0018】低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルブチル、6-プロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルペンチル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分の炭素数が1~6及びアルキル部分の炭素数が1~6であるアルコキシカルボニルアルキル基を例示できる。

【0019】フェノキシ低級アルカノイル基としては、2-フェノキシアセチル、3-フェノキシプロピオニル、4-フェノキシブチリル、2-フェノキシブチリル、6-フェノキシヘキサノイル、2-フェノキシプロピオニル、3-フェノキシブチリル、4-フェノキシ-3-メチルブチリル、5-フェノキシペンタノイル、2-メチル-3-フェノキシプロピオニル基等のアルカノイル部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝状のフェノキシ低級アルカノイル基を例示できる。

【0020】フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有するフェノキシ低級アルカノイル基としては、2-(4-メトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(3, 4-ジメトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(3, 4, 5-トリメトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(3-メトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(2-メトキシカルボニルフェノキシ)アセチル、3-(2-プロポキシカルボニルフェノキシ)プロピオニル、4-(4-ペンチルオキシカルボニルフェノキシ)ブチリル、5-(3-プロポキシカルボニルフェノキシ)ペンタノイル、6-(4-イソブトキシカルボニルフェノキシ)ヘキサノイル、2-(4-ヘキシルオキシカルボニルフェノキシ)アセチル、2-(4-ブトキシフェノキシ)アセチル等のフェニル環上に置換基としてアルコキシ部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシカルボニル基を有するフェノキシ基を有する炭素数2~7の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

【0021】低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基等の炭素数が3~8の低級シクロアルキル基を例示できる。

【0022】フェニル低級アルカノイル基としてはフェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、4-フェニルブチリル、2, 2-ジメチル-3-フェニルプロピオニル、5-フェニルペンタノイル、6-フェニルヘキサノイル、2-メチル-3-フェニルプロピオニル基等のアルカノイル部分の炭素数が2~6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基であるフェニルアルカノイル基を例示できる。

8

【0023】フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基としては、フェニルスルホニル、2-クロルフエニルスルホニル、3-クロルフエニルスルホニル、4-クロルフエニルスルホニル、2-フルオロフェニルスルホニル、3-フルオロフェニルスルホニル、4-フルオロフェニルスルホニル、2-ブロムフェニルスルホニル、3-ブロムフェニルスルホニル、4-ブロムフェニルスルホニル、2-ヨードフェニルスルホニル、4-ヨードフェニルスルホニル、3, 5-ジクロルフエニルスルホニル、2, 6-ジクロルフエニルスルホニル、3, 4-ジクロルフエニルスルホニル、3, 4-ジフルオロフェニルスルホニル、3, 5-ジブロムフェニルスルホニル、3, 4, 5-トリクロルフエニルスルホニル、2-メチルフェニルスルホニル、3-メチルフェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、2-エチルフェニルスルホニル、3-エチルフェニルスルホニル、4-エチルフェニルスルホニル、3-イソプロピルフェニルスルホニル、4-ヘキシルフェニルスルホニル、3, 4-ジメチルフェニルスルホニル、2, 5-ジメチルフェニルスルホニル、3, 4, 5-トリメチルフェニルスルホニル、2-メトキシフェニルスルホニル、3-メトキシフェニルスルホニル、4-メトキシフェニルスルホニル、2-エトキシフェニルスルホニル、3-エトキシフェニルスルホニル、4-エトキシフェニルスルホニル、4-イソプロポキシフェニルスルホニル、4-ヘキシルオキシフェニルスルホニル、3, 4-ジメトキシフェニルスルホニル、3, 4-ジエトキシフェニルスルホニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニルスルホニル、2, 5-ジメトキシフェニルスルホニル、2-ニトロフェニルスルホニル、3-ニトロフェニルスルホニル、4-ニトロフェニルスルホニル、2, 4-ジニトロフェニルスルホニル、3-メチル-4-クロルフエニルスルホニル、2-クロル-6-メチルフェニルスルホニル、2-メトキシ-3-クロルフエニルスルホニル基等のフェニル環上に置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基から選ばれた基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基を例示できる。

【0024】置換基としてフェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基としては、フェニル、2-クロルフエニル、3-クロルフエニル、4-クロルフエニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-ブロムフェニル、3-ブロムフェニル、4-ブロムフェニル、2-ヨードフェニル、4-ヨードフェニル、3, 5-ジクロルフエニル、2, 6-ジクロルフエニル、3, 4-ジクロルフエニル、3, 4-ジフルオロフェニル、3, 5-ジブロムフェニル、3, 4, 5-トリクロルフエニル基等のハロ

ゲン原子を1~3個有することのあるフェニル基を例示できる。

【0025】フェニル低級アルキル基としてはベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

【0026】低級アルキリデン基としてはメチレン、エチリデン、プロピリデン、イソプロピリデン、ブチリデン、tert-ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基を例示できる。

【0027】低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基としては、2-シクロプロピルエチリデン、1-シクロブチルエチリデン、3-シクロペンチルプロピリデン、4-シクロヘキシルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-シクロヘプチルエチリデン、5-シクロオクチルペンチリデン、6-シクロヘキシルヘキシリデン、2-メチル-3-シクロヘキシルプロピリデン、ジシクロプロピルメチレン、2-ジシクロプロピルエチリデン基等の炭素数3~8のシクロアルキル基を1~2個有する炭素数1~6の直鎖又は分枝状アルキリデン基を例示できる。

【0028】フェニル低級アルキリデン基としては、ベンジリデン、2-フェニルエチリデン、1-フェニルエチリデン、3-フェニルプロピリデン、4-フェニルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチリデン、5-フェニルペンチリデン、6-フェニルヘキシリデン、2-メチル-3-フェニルプロピリデン基等のアルキリデン部分の炭素数が1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0029】フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有するフェニル低級アルキリデン基としては、2-クロルベンジリデン、4-フルオロベンジリデン、2- (3-クロルフェニル) エチリデン、1- (4-クロルフェニル) エチリデン、3- (2-フルオロフェニル) プロピリデン、4- (3-フルオロフェニル) ブチリデン、1, 1-ジメチル-2- (4-フルオロフェニル) エチリデン、5- (2-ブロムフェニル) ペンチリデン、6- (3-ブロムフェニル) ヘキシリデン、2-メチル-3- (4-ブロムフェニル) プロピリデン、3-ヨードベンジリデン、2- (4-ヨードフェニル) エチリデン、1- (3, 5-ジクロルフェニル) エチリデン、2- (3, 4-ジクロルフェニル) エチリデン、3- (2, 6-ジクロルフェニル) プ

ロピリデン、4- (3, 4-ジクロルフェニル) ブチリデン、1, 1-ジメチル-2- (3, 4-ジフルオロフェニル) エチリデン、5- (3, 5-ジブロムフェニル) ペンチリデン、6- (3, 4, 5-トリクロルフェニル) ヘキシリデン、4-フルオロメチルベンジリデン、4-クロロメチルベンジリデン、4-ブromoメチルベンジリデン、4-ヨードメチルベンジリデン、4-ジフルオロメチルベンジリデン、4-トリフルオロメチルベンジリデン、4-トリクロロメチルベンジリデン、2- (2-フルオロメチルフェニル) エチリデン、1- (3-クロロメチルフェニル) エチリデン、3- (3-ブromoメチルフェニル) プロピリデン、4- [4- (2-フルオロエチル) フェニル] ブチリデン、5- [4- (2-クロロエチル) フェニル] プロピリデン、6- [3- (3-クロロプロピル) フェニル] ヘキシリデン、2-メチル-3- [3- (4-クロロヘキシル) フェニル] プロピリデン、2- (3, 4-ジフルオロメチルフェニル) エチリデン、2- (2, 5-ジブromoメチルフェニル) エチリデン、2- (3, 4, 5-トリクロロメチルフェニル) エチリデン、4-メトキシベンジリデン、3, 4-ジメトキシベンジリデン、3, 4, 5-トリメトキシベンジリデン、1- (3-メトキシフェニル) エチリデン、2- (2-メトキシフェニル) エチリデン、3- (2-エトキシフェニル) プロピリデン、4- (4-エトキシフェニル) ブチリデン、5- (3-エトキシフェニル) ペンチリデン、6- (4-イソプロポキシフェニル) ヘキシリデン、4-ブトキシベンジリデン、1, 1-ジメチル-2- (4-ヘキシルオキシフェニル) エチリデン、2-メチル-3- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロピリデン、2- (3, 4-ジメトキシフェニル) エチリデン、2- (3, 4-ジエトキシフェニル) エチリデン、2- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) エチリデン、1- (2, 5-ジメトキシフェニル) エチリデン、2-カルボキシベンジリデン、3-カルボキシベンジリデン、4-カルボキシベンジリデン、1- (2-カルボキシフェニル) エチリデン、2- (4-カルボキシフェニル) エチリデン、3- (2, 4-ジカルボキシフェニル) プロピリデン、4- (3-カルボキシフェニル) ブチリデン、5- (2-カルボキシフェニル) ペンチリデン、6- (3-カルボキシフェニル) ヘキシリデン、2-メトキシカルボニルベンジリデン、2- (2-エトキシカルボニル) ベンジリデン、2-ニトロベンジリデン、3-ニトロベンジリデン、4-ニトロベンジリデン、3, 4, 5-トリニトロベンジリデン、1- (2-ニトロフェニル) エチリデン、2- (4-ニトロフェニル) エチリデン、3- (2, 4-ジニトロフェニル) プロピリデン、4- (3-ニトロフェニル) ブチリデン、5- (3-ニトロフェニル) ペンチリデン、6- (3-ニトロフェニル) ヘキシリデン、2-メトキシ-3-クロルベンジリデン、2-ヒドロキシ

ベンジリデン、2-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチリデン、1-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)エチリデン、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチリデン、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピリデン、6-(3, 4-ヒドロキシフェニル)ヘキシリデン、2, 4-ジヒドロキシベンジリデン、3, 4, 5-トリヒドロキシベンジリデン、4-メトキシカルボニルベンジリデン、3, 4-ジメトキシカルボニルベンジリデン、3-(2-エトキシカルボニルフェニル)プロピリデン、6-(4-イソプロポキシカルボニルフェニル)ヘキシリデン、4-ブトキシカルボニルベンジリデン、4-ヘキシロキシカルボニルベンジリデン基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のハロゲン化アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、アルコキシ部分の炭素数が1~6であるアルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基から選ばれた基を1~3個を有するフェニル基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基を例示できる。

【0030】フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基としては、フェニルビニリデン、4-ニトロフェニルビニリデン、3-フェニルアリリデン、3-(4-ニトロ)フェニルアリリデン、4-フェニル-2-ブテニリデン、4-フェニル-3-ブテニリデン、1-メチル-3-フェニルアリリデン、2-メチル-3-フェニルアリリデン、5-フェニル-2-ペンテニリデン、6-フェニル-2-ヘキセニリデン基等のアルケニリデン部分が炭素数2~6の直鎖又は分枝状のアルケニリデン部分を有し、フェニル環上にニトロ基を1~3個有することのあるフェニルアルケニリデン基を例示できる。

【0031】低級アルケニリデン基としては、ビニリデン、アリリデン、2-ブテニリデン、3-ブテニリデン、2-ペンテニリデン、2-ヘキセニリデン基等の炭素数2~6の直鎖又は分枝状のアルケニリデン基を例示できる。

【0032】低級シクロアルケニリデン基としては、2-シクロプロペニリデン、2-シクロブテニリデン、2-シクロペンテニリデン、2-シクロヘキセニリデン、2-シクロヘプテニリデン、2-シクロオクテニリデン基等の炭素数3~8のシクロアルケニリデン基を例示できる。

【0033】フェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基としては、フェノキシメチレン、2-フェノキシエチリデン、1-フェノキシエチリデン、3-フェノキシプロピリデン、4-フェノキシブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェノキシエチリデン、5-フェノキシペンチリデン、6-フェノキシヘキシリデン、2-メチル-3-フェノキシブ

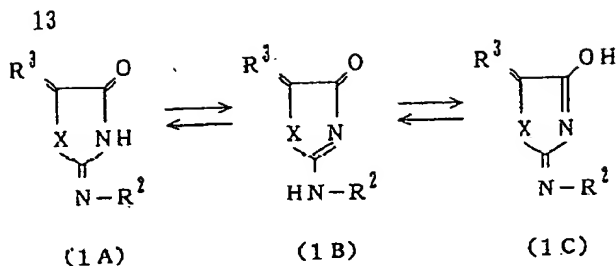
ロピリデン、2-カルボキシルフェノキシメチレン、1-(3-カルボキシルフェノキシ)エチリデン、2-(4-カルボキシルフェノキシ)エチリデン、3-(2-カルボキシルフェノキシ)プロピリデン、4-(3-カルボキシルフェノキシ)ブチリデン、1, 1-ジメチル-2-(4-カルボキシルフェノキシ)エチリデン、5-(2-カルボキシルフェノキシ)ペンチリデン、6-(3-カルボキシルフェノキシ)ヘキシリデン、2-メチル-3-(4-カルボキシルフェノキシ)プロピリデン基等のアルキリデン基部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン基であるフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を例示できる。

【0034】フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基としては、ベンジリデン、2-フェニルエチリデン、1-フェニルエチリデン、3-フェニルプロピリデン、4-フェニルブチリデン、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチリデン、5-フェニルペンチリデン、6-フェニルヘキシリデン、2-メチル-3-フェニルプロピリデン、4-フルオロベンジリデン、4-クロロベンジリデン、4-ブromoベンジリデン、4-ヨードベンジリデン、2-(2-フルオロフェニル)エチリデン、1-(3-クロロフェニル)エチリデン、3-(3-ブromoフェニル)プロピリデン、4-フルオロメチルベンジリデン、4-クロロメチルベンジリデン、4-ブromoメチルベンジリデン、4-ヨードメチルベンジリデン、4-ジフルオロメチルベンジリデン、4-トリフルオロメチルベンジリデン、4-トリクロロメチルベンジリデン、2-(2-フルオロメチルフェニル)エチリデン、1-(3-クロロメチルフェニル)エチリデン、3-(3-ブromoメチルフェニル)プロピリデン、4-[4-(2-フルオロエチル)フェニル]ブチリデン、5-[4-(2-クロロエチル)フェニル]プロピリデン、6-[3-(3-クロロプロピル)フェニル]ヘキシリデン、2-メチル-3-[3-(4-クロロヘキシル)フェニル]プロピリデン、2-(3, 4-ジフルオロメチルフェニル)エチリデン、2-(2, 5-ジブromoメチルフェニル)エチリデン、2-(3, 4, 5-トリクロロメチルフェニル)エチリデン等のハロゲン原子及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキリデン部分を有し、フェニル環上に炭素数1~6の直鎖又は分枝状のハロゲン化アルキル基からなる置換基を1~3個有することのあるフェニルアルキリデン基を例示できる。

【0035】本発明化合物(1)において $R^1 = H$ の時、下記(1A)~(1C)の異性体構造をとり得る。

【0036】

【化4】



【0037】本発明は、これらの異性体、その他の立体異性体、光学異性体、幾何異性体を全て包含する。

【0038】本発明化合物(1)の中には一部公知の化合物が含まれるが、ほとんどの化合物は新規化合物である。

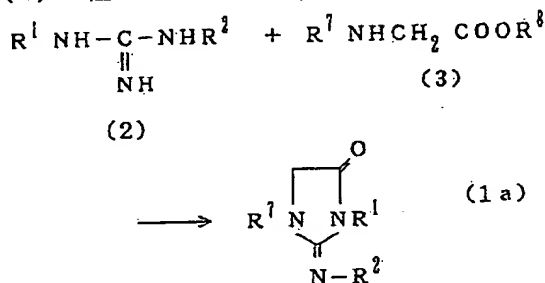
【0039】本発明化合物(1)は種々の方法により製

造することができ、例えば下記反応工程式1~10に示す方法により製造できる。

【0040】[反応工程式1]

【0041】

【化5】



【0042】[式中R¹、R²及びR³は前記に同じ。R³は通常のエステル残基を示す。] R³で示されるエステル残基としては、例えば炭素数1~6の低級アルキル基、フェニル低級アルキル基等が挙げられる。

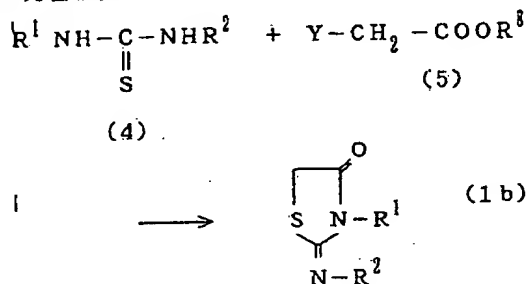
【0043】本反応は、適当な溶媒中、室温~200℃程度、好ましくは60~100℃程度で行われる。本反応に適当な溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリ

エチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒を挙げることができる。一般式(3)の化合物の使用量は一般式(2)の化合物に対し、等モル量以上、好ましくは1~3倍モル量程度使用するのがよい。一般に1~24時間程度で反応は終了する。

【0044】[反応工程式2]

【0045】

【化6】



【0046】[式中R¹、R²及びR³は前記に同じ。Yはハロゲン原子を示す。] 本反応は、通常溶媒を用い脱酸剤の存在下で行われる。適当な脱酸剤としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロ

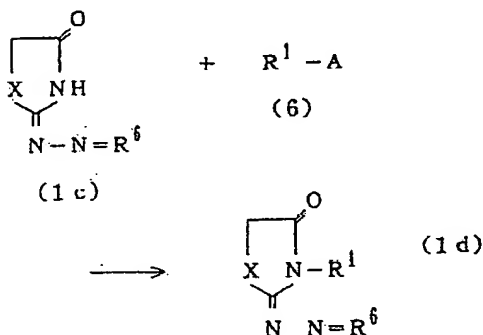
ピルアミン、ピリジン、キノリン、4-ジメチルアミノピリジン、酢酸ナトリウム等の塩基性化合物を挙げることができる。溶媒としては通常のものでよく、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン

(THF)、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒を挙げることができる。反応温度は、室温から150°C程度、好ましくは50~100°C程度がよい。一般式(5)の化合物の使用量は、一般式(4)の化合物に対し等モル量以上、好ましくは1~3倍モル量程度がよい。脱酸剤の使用量は、一般式(4)の化合物に対し1~10倍モル量程度、好ましくは1~3倍モル量程度である。反応時間は一般に1~24時間程度である。

【0047】 [反応工程式3]

【0048】

【化7】



【0049】 [式中、X、R¹ 及びR⁶ は前記に同じ。Aはハロゲン原子を示す。] 本反応は、R¹ が低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基又は低級シクロアルキル基である場合は、触媒としてアルカリの存在下、通常の置換反応に従って行われる。本反応に使用される適当なアルカリとしては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等を例示できる。溶媒としては、通常のを広く使用でき、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)、エチレングリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第3級アミン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性溶媒を挙げることができる。反応温度は0~100°C程度がよい。反応時間は1~20時間程度である。一般式(6)の化合物の一般式(1c)の化合物に対する使用割合は1~3倍モル量程度である。上記アルカリの使用量は、一般式(1c)の化合物1モルに

し1~3モル程度とすればよい。

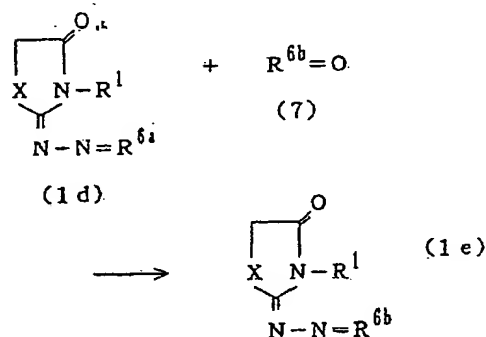
【0050】 一般式(1c)に於てXが-N(R')-でR' が水素原子の場合は、一般式(6)の化合物の使用割合を一般式(1c)の化合物に対し2~5倍モル量に増大させて反応を行うと、上記置換反応の条件下で同時にR¹ 及びR' (=R¹) で表される上記の基が1位と3位の双方に導入される。

【0051】 R¹ がフェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基である場合、本反応は通常のアミド結合生成反応、例えば酸ハライド法に従って行われる。上記酸ハライド法は、脱酸剤の存在下、適当な溶媒中で行われる。脱酸剤としては通常アミド結合生成反応に用いられる各種のもの、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミン等を使用することができる。溶媒も通常用いられるもの、例えば水、ベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、ジオキサン、テトラヒドロフラン等を使用できる。一般式(6)の化合物の使用割合は、化合物(1c)に対して、通常少なくとも等モル程度、好ましくは等モル~3倍モル程度とするのが適当である。また、脱酸剤の使用量は、一般式(1c)の化合物1モルに対し1~3モル程度とすればよい。反応温度は通常-30~100°C程度、好ましくは室温~80°C程度であり、20分~20時間程度で反応は終了する。

【0052】 [反応工程式5]

【0053】

【化8】



【0054】 [式中R¹ 及びXは前記に同じである。R¹ は低級アルキリデン基を示し、R^{6b} はフェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル低級アルケニリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。] 上記反応は、溶媒中、塩基性化合物又は酸性化合物の存在下において行われる。溶媒としては、酢酸、ベンゼン、トルエン、キシレ

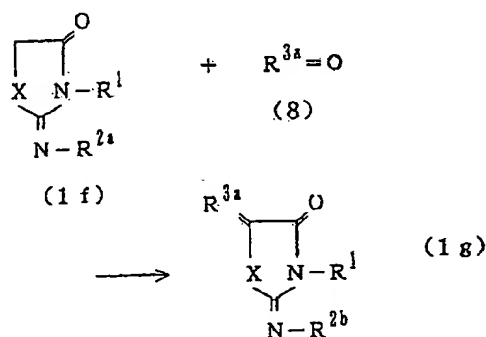
17

ン、メタノール、エタノール、プロパノール、ピリジン、ピコリン、DMF、DMSO等が使用できる。上記塩基性化合物としては、酢酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアルコキシド等が、酸性化合物としては、塩化アンモニウム、硫酸アンモニウム、濃硫酸等が使用できる。一般式(7)の化合物は、一般式(1d)の化合物1モルに対し、通常少なくとも等モル程度、好ましくは1~2モル程度使用される。また、塩基性化合物又は酸性化合物は、一般式(1d)の化合物1モルに対し1~2モル程度使用される。反応温度は室温~150℃程度、好ましくは50~100℃程度であり、反応は1~60時間程度で終了する。

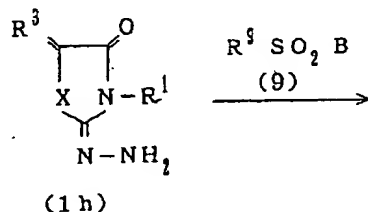
【0055】[反応工程式6]

【0056】

【化9】



【0057】[式中 R^1 及び X は前記に同じである。 R^{2a} は基 $-N=R^{1a}$ 、 $-N=R^{1b}$ 又は基 $-NHR^{1a}$ (R^{1a} は前記に同じであり、 R^{1b} は低級アルキリデン基を示し、 R^{1a} はフェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基)を示し、 R^{2b} はフェニル環上にハロゲン化低級アルキル基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、 R^{2c} は基 $-N=R^{1a}$ 、 $-N=R^{1b}$ 又は基 $-NHR^{1a}$ (R^{1a} 、 R^{1b} 及び R^{1c} は上記に同じ)を示す。] 上記反応は、一般式(1f)



【0064】[式中 R^1 、 R^3 及び X は前記に同じ。 R^1 はフェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル基を示す。Bはハロゲン

18

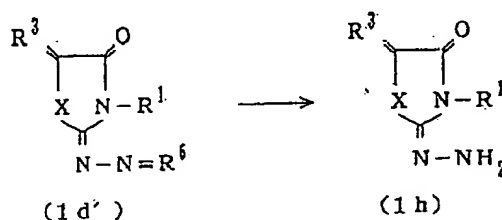
において R^{2a} が基 $-N=R^{1a}$ の場合は、反応工程式5と同様にして一般式(8)の化合物を一般式(1f)の化合物1モルに対し、通常少なくとも2モル程度、好ましくは2~3モル程度使用して行なわれ、こうして一般式(1g)において R^{2b} が基 $-N=R^{1a}$ である化合物を得る。

【0058】一般式(1f)において R^{2a} が基 $-N=R^{1a}$ 又は $-NHR^{1a}$ の場合は、反応工程式5と同様にして、一般式(8)の化合物を一般式(1f)の化合物に対し、通常少なくとも等モル程度、好ましくは1~2倍モル程度使用して行なわれ、こうして一般式(1g)において R^{2b} が基 $-N=R^{1a}$ 又は $-NHR^{1a}$ である化合物を得る。

【0059】[反応工程式7]

【0060】

【化10】

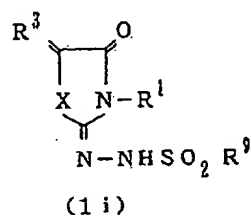


【0061】[式中 R^1 、 R^3 及び X は前記に同じ。] 本反応は、有機又は無機の酸性化合物の存在下で行われる。上記に於いて有機又は無機の酸性化合物としては例えば塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、酢酸、辛酸等を使用することができ、このうち特に塩酸、硫酸等の稀薄な強酸が好ましい。溶媒としては酸に安定な通常の溶媒が使用でき、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、THF、水等が使用できる。酸性化合物の使用量は、一般式(1d')の化合物に対し1~20倍モル量程度である。反応は通常30~120℃程度で、5~60分程度行われる。

【0062】[反応工程式8]

【0063】

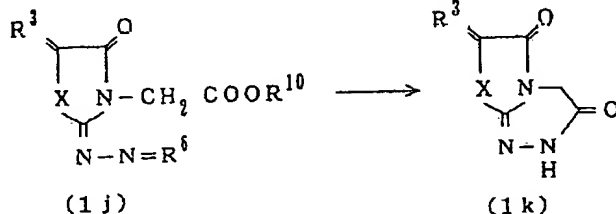
【化11】



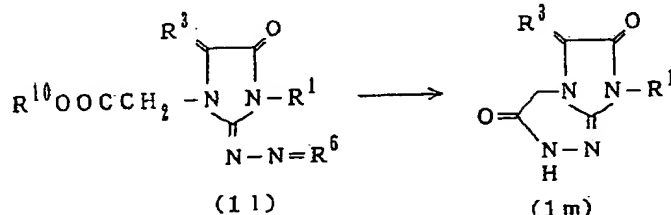
原子を示す。] 本発明化合物(1)のうち R^1 がフェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基である化合物は、反応

19

工程式8に従い通常のスルホン化反応で合成できる。上記反応は、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、THF、水等又はこれらの混液中で、炭酸カリウム等のアルカリの存在下で行なわれる。化合物(9)は、一般式(1h)の化合物1モルに対して通常1~3モル程度使



【0067】[式中R¹、R²及びXは前記に同じ。R¹⁰は低級アルキル基を示す。]
[反応工程式10]



【0069】[式中R¹、R²、R³及びXは前記に同じ。R¹⁰は低級アルキル基を示す。] 反応工程式9又は反応工程式10は、本発明化合物(1)に於いてR¹及び/又はR²が低級アルコキシカルボニルメチル基である場合、これらのいずれかの基と2位の=N-R¹基とが結合してオキソエチレン基を形成する反応を表す。上記閉環反応は、反応工程式7におけると同様に行われる。反応は通常室温~150℃程度、好ましくは30~120℃程度で5~60分間程度行われる。上記反応は一般式(1j)の化合物を真空中に昇華させることによっても行い得る。

【0070】一般式(1)においてR¹又はR²が低級アルコキシカルボニル低級アルキル基である化合物は、通常のエステル加水分解により対応するカルボキシ低級

用される。反応は通常0~60℃程度で1~24時間程度行なわれる。

【0065】[反応工程式9]

【0066】

【化12】

【0068】

【化13】

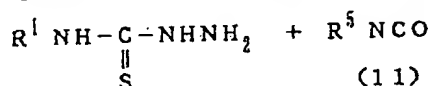
アルキル基を有する化合物に変化させることができる。上記反応には通常溶媒を広く用いることができ、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、THF、水等を用いることができる。反応は通常室温~120℃程度、好ましくは室温~60℃程度で、通常1~24時間程度行われる。上記反応には一般にエステル加水分解に使用されるアルカリが用いられ、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリが用いられる。

【0071】反応工程式2の原料に用いられる化合物(4)には一部公知でないものが含まれる。以下にこれら原料化合物の製造法を示す。

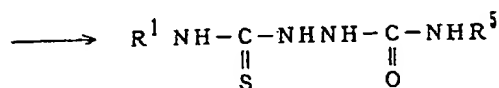
【0072】[反応工程式11]

【0073】

【化14】



(10)



(4)

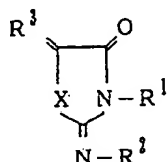
【0074】[式中R¹及びR⁵は前記に同じ。] 上記 50 反応は、不活性溶媒、例えばジエチルエーテル、TH

F、ジオキサン、水又はこれらの混液中で行われる。化合物(11)は、化合物(10)1モルに対して通常1~3モル程度使用される。反応は通常0~50℃程度で、1~20時間程度行われる。

【0075】本発明化合物のうち、下記一般式で表わされる化合物は、新規化合物である。

【0076】

【化15】



【0077】〔式中、R¹は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に低級アルコキシカルボニル基を有することのあるフェノキシ低級アルカノイル基又は低級シクロアルキル基を示し、R²は基-NHR⁴ (R⁴は水素原子、フェニル環上にハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基及び低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニルスルホニル基、フェニル低級アルカノイル基又は基-CO-NHR⁵ (R⁵は低級アルキル基、フェニル環上にハロゲン原子を有することのあるフェニル基、フェニル低級アルキル基又はナフチル基を示す。))を示すか、又はR²は基-N=R⁶ (R⁶は低級アルキリデン基、低級シクロアルキル基を1~2個有する低級アルキリデン基、フェニル環上にハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、水酸基、低級アルコキシ基及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を1~3個有することのあるフェニル低級アルキリデン基、フェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基、低級アルケニリデン基、低級シクロアルキリデン基又はフェニル環上にカルボキシル基を有することのあるフェノキシ低級アルキリデン基を示す。〕を示し、R³は水素原子2個、フェニル環上にハロゲン原子及びハロゲン化低級アルキル基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル低級アルケニリデン基を示し、Xは-S-又は-N(R⁷)-(R⁷は水素原子、低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基を示す。))を示し、R¹とR⁴、又はR⁴とR⁷は、結合してオキソエチレン基を形成していてもよい。

【0078】但し、R¹が水素原子、R²が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、R¹は基-NHR⁴ (R⁴は水素原子又はフェニル環上に低級アルコキシ基を有することのあるフェニルスルホニル基)、又はR²は基-N=R⁶ (R⁶は低級アルキリデン基、フェニル環上

にハロゲン原子、ニトロ基、水酸基及び低級アルコキシ基から選ばれる置換基を有することのあるフェニル低級アルキリデン基又はフェニル環上にニトロ基を有することのあるフェニル低級アルケニリデン基)であってはいならない。

【0079】更に、R¹が水素原子、R²が基-N=R⁴、且つXが-S-又は-NH-の場合は、R¹とR⁴は同時にフェニル低級アルキリデン基であってはいならない。

10 【0080】更にまた、R²が基-NHR⁴、R³が水素原子2個で且つXが-S-の場合は、R¹とR⁴は結合してオキソエチレン基を形成してはいならない。〕本発明化合物は、医薬的に許容される酸又は塩基化合物の付加塩を包含する。上記塩は上記酸又は塩基を作用させることにより容易に形成される。塩形成に使用される酸としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、また、場合によっては、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。また上記塩形成に使用される塩基化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

【0081】上記各方法で製造される一般式(1)の化合物及びその塩は、通常分離手段、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等により容易に反応系から単離精製できる。

【0082】本発明メイラード反応阻害剤は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤または賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成型するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、

ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じ通常の削皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成型するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。カプセル剤の調製は常法に従い、通常上記で例示した各種の担体と本発明化合物を混合し、硬質ゼラチンカプセル、硬質カプセル等に充填して行われる。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましい。これらの形態に成型するに際しては、希釈剤として例えば水、乳酸水溶液、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させてもよい。ペースト、クリーム及びゲルの形態に製剤するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0083】本発明医薬製剤中に含有されるべき本発明化合物の量は、特に限定されず広い範囲から適宜選択されるが、通常医薬製剤中に1~70重量%とするのがよい。

【0084】本発明医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の状態等、また各種製剤形態等に応じて各種決定されるが、通常全身的或いは局所的に、経口または非経口で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の形態で経口投与され、注射剤の形態で、必要に応じ通常の補液と混合して静脈内、筋肉内、皮内、皮下又は腹腔内投与される他、坐剤として直腸内投与され、又は軟膏剤として塗布される。

【0085】本発明医薬製剤の人に対する投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により適宜選択されるが、通常1日当たり体重1kg当たり約0.1~100mgの範囲で投与され、該製剤は1日1回から数回に分けて投与されてもよい。もちろん、前記のよう

に投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

【0086】

【実施例】以下、本発明で使用する化合物の製造例を実施例として挙げ、次いで、これら化合物の薬理試験結果及び製剤例を示す。

【0087】実施例1

(1) 1.61gの金属ナトリウムを100mlのメタノールに溶かして、調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、イソプロピリデンアミノグアニジン4.00gを加え、室温下に1時間攪拌した後、グリシンエチルエステル塩酸塩5.88gを加え、16時間加熱還流した。反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて分配し、水層をさらに3回クロロホルムで抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-メタノール10:1(V/V)混合溶媒により、溶出して白色結晶として、2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン0.81gを得た。

【0088】NMR(CD₃OD) δ ppm:

3.93(s, 2H)

1.99(d, J=5.71Hz, 6H)

m.p. 182~187°C

上記(1)と同様の操作を行い、下記化合物を得た。

【0089】(2) 2-ベンジリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

m.p. 246~248°C

【0090】(3) 2-α-メチルシンナミリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

m.p. 243~245°C

【0091】(4) 2-シクロペンチリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

3.75(s, 2H)

2.29~2.49(m, 4H)

1.65~1.88(m, 4H)

【0092】(5) 2-(1-シクロプロピルエチリデンヒドラゾノ)イミダゾリジン-4-オン

NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

3.81(s, 2H)

1.74(s, 3H)

1.50~1.63(m, 1H)

0.64~0.85(m, 4H)

m.p. 169~172°C

【0093】(6) 2-シクロヘキシルメチレンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR(DMSO-d₆) δ ppm:

7.36(d, J=5.61Hz, 1H)

3. 76 (s, 2H)

2. 17~2. 29 (m, 1H)

1. 64~1. 75 (m, 4H)

1. 15~1. 30 (m, 5H)。

【0094】(7) 2-シクロヘキシリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

3. 97 (s, 2H)

2. 50~2. 53 (m, 2H)

2. 28~2. 31 (m, 2H)

1. 66~1. 69 (m, 6H)。

【0095】(8) 2-n-ブタリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

7. 47 (t, J=5. 61 Hz, 1H)

3. 76 (s, 2H)

2. 17~2. 29 (m, 2H)

1. 41~1. 57 (m, 2H)

0. 90 (t, J=7. 26 Hz, 3H)

m. p. 158~162°C。

【0096】(9) 2-ジシクロプロピルメチレンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

3. 79 (s, 2H)

0. 47~1. 06 (m, 10H)。

【0097】(10) 2-(1-トリフルオロメチルエチリデンヒドラゾノ)イミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11. 28 (s, 1H)。

7. 79 (s, 1H)

3. 98 (s, 2H)

2. 06 (s, 3H)。

【0098】(11) 2-ヘキサフルオロイソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

3. 99 (s, 2H)。

【0099】実施例2

(1) 2. 30 gの金属ナトリウムを150 mlのメタノールに溶解して調製したナトリウムメトキシドのメタノール溶液に、ベンジリデンアミノグアニジン5. 70 gを加え、室温下、1時間攪拌した後、イミノジアセテックアシッドジエチルエステル11. 35 gを加え、17時間加熱還流した。

【0100】反応混合物を冷却後、水とクロロホルムを加えて、分配し、水層をさらに、3回クロロホルムで抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-メタノール100:1 (V/V) 混合溶媒により溶出して、2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチ

ルイミダゾリジン-4-オン2. 61 gを得た。

【0101】NMR (CDCl₃) δ ppm:

8. 26 (s, 1H)

7. 32~7. 68 (m, 5H)

4. 23 (s, 2H)

4. 01 (s, 2H)

3. 77 (s, 3H)

m. p. 149~153°C。

【0102】(2) 上記で得た化合物2. 61 gにメタノール40 mlおよび2 N水酸化ナトリウム14 mlを加え、室温下にて、4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水10 mlを加え、1 N塩酸で中和した。不溶物を濾取し、水及びエーテルで洗浄し、2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-カルボキシメチルイミダゾリジン-4-オン1. 82 gを得た。

【0103】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11. 37 (brs, 1H)

8. 16 (s, 1H)

7. 34~7. 86 (m, 5H)

4. 08 (s, 2H)

4. 02 (s, 2H)

m. p. 218~222°C。

【0104】上記と同様の操作により下記化合物を得た。

【0105】(3) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

4. 15 (s, 2H)

4. 02 (s, 2H)

3. 76 (s, 3H)

1. 97 (s, 3H)

1. 94 (s, 3H)。

【0106】(4) 1-メトキシカルボニルメチル-2-α-メチルシンナミリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

8. 04 (s, 1H)

7. 26 (s, 5H)

6. 72 (s, 1H)

4. 22 (s, 2H)

4. 09 (s, 2H)

3. 78 (s, 3H)。

【0107】(5) 2-(4-カルボキシベンジリデンヒドラゾノ)-1-カルボキシメチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11. 47 (brs, 1H)

8. 20 (s, 1H)

7. 49 (brs, 4H)

4. 08 (s, 2H)

27

3.84 (s, 2H)
m. p. 205~209°C.

【0108】実施例3

(1) 2-イソプロピリデンヒドラゾノイミダゾリジン-4-オン154mg、酢酸ナトリウム198mg、酢酸5ml、シンナミックアルデヒド317mgの混合液を60°Cで19時間攪拌した。反応混合液に、水とクロロホルムを加え、分配し、水層をさらにクロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンイミダゾリジン-4-オン62mgを得た。m. p. 154~156°C.

【0109】上記と同様の操作により、下記化合物を得た。

【0110】(2) 2-ベンジリデンヒドラゾノ-5-ベンジリデンチアゾリジン-4-オン
NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8.49 (s, 1H)
7.21~7.93 (m, 11H)。

【0111】(3) 2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:
12.35 (brs, 1H)

8.26 (d, J=8.13Hz, 1H)
6.79~7.68 (m, 15H)。

【0112】(4) 2-(4-トリフルオロメチルベンジリデンヒドラゾノ)-5-(4-トリフルオロメチルベンジリデン)チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:
8.61 (s, 1H)
7.67~8.07 (m, 9H)。

【0113】実施例4

(1) 2-ベンジリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン1.10g、酢酸ナトリウム520mg、酢酸10ml、シンナミックアルデヒド1.34gの混合液を60~70°Cで、16時間攪拌した。

【0114】反応混合液を冷却後、水と酢酸エチルを加えて、分配し、水層をさらに、酢酸エチルで3回抽出した。有機層と抽出液を合せて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、n-ヘキサン-酢酸エチル=1:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデン-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-オン620mgを得た。

【0115】NMR (CDCl₃) δ ppm:

28

8.02~8.33 (m, 2H)
7.18~7.78 (m, 12H)
6.69 (d, J=15.8Hz, 1H)
5.95 (d, J=11.4Hz, 1H)
4.53 (s, 2H)
3.81 (s, 3H)。

【0116】(2) 上記で得た化合物620mgにメタノール20mlおよび2N水酸化ナトリウム2.4mlを加え、室温下にて、24時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸を加えて中和した。減圧下濃縮し、エタノールにより再結晶し、1-カルボキシメチル-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンイミダゾリジン-4-オン417mgを得た。m. p. 246~248°C。

【0117】実施例5

(1) チオセミカルバジド2.73gをTHF80ml、水20mlの混合溶媒に溶解後、フェニルイソシアネート3.57gを加え、室温下にて、6時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、残渣に水100mlを加えて、沈殿を破碎し、濾取し、水洗し、さらに、メタノールにより再結晶を行い、白色結晶物1.80gを得た。

【0118】(2) これをエタノール80mlに溶解させ、クロロ酢酸エチル1.26g、酢酸ナトリウム840mgを加えて、16時間加熱還流した。反応混合液を冷却し、析出した結晶を濾取して2-(4-フェニルセミカルバゾノ)チアゾリジン-4-オン 1.65gを得た。

【0119】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:
11.64 (brs, 1H)

9.01 (s, 1H)
8.92 (s, 1H)
6.82~7.52 (m, 5H)
3.91 (s, 2H)。

【0120】上記と同様の操作を行い、下記化合物を得た。

【0121】(3) 2-(4-ナフチルセミカルバゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:
11.56 (brs, 1H)
9.12 (s, 1H)
8.69 (s, 1H)
7.35~8.07 (m, 7H)

3.97 (s, 2H)。

【0122】(4) 2-[4-(4-クロロフェニル)セミカルバゾノ]チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:
11.47 (brs, 1H)
9.02 (s, 2H)
7.50 (d, J=9.01Hz, 2H)
7.26 (d, J=8.79Hz, 2H)
3.92 (s, 2H)。

【0123】(5) 2-(4-ベンジルセミカルバゾノ)
チアゾリジン-4-オン

m. p. 218~220°C。

【0124】(6) 2-[4-(4-フルオロフェニル)
セミカルバゾノ] チアゾリジン-4-オン

m. p. 223~225°C

(7) 2-(4-ブチルセミカルバゾノ) チアゾリジン-
4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11.43 (brs, 1H)

8.56 (s, 1H)

6.41 (t, J=5.9 Hz, 1H)

3.88 (s, 2H)

2.87~3.19 (m, 2H)

1.25 (brs, 4H)

0.88 (t, J=6.3 Hz, 3H)。

【0125】実施例6

(1) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1-メトキシカル
ボニルメチルイミダゾリジン-4-オン226mgに、
メタノール10mlおよび2N水酸化ナトリウム1ml
を加え、室温下にて、16時間攪拌した。反応混合物
に、1N塩酸を加えて中和し、減圧下濃縮し、メタノール
により再結晶し、1, 4, 5, 7-テトラアザビシク
ロ〔4, 3, 0〕ノナン-5-エン-3, 8-ジオン7
5mgを得た。

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11.00 (brs, 1H)

10.07 (brs, 1H)

3.79 (s, 2H)

3.73 (s, 2H)

m. p. 300°C以上。

【0126】実施例7

(1) 60%水素化ナトリウム96mgをDMF 20mlに
氷冷下に懸濁させ、これに、2-ベンジリデンヒドラゾ
ノ-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4
-オン548mgのDMF溶液5mlを徐々に加えて30
分間攪拌させた後、クロロ酢酸エチル254mgをゆっく
り滴下し、80°Cで、1時間攪拌した。反応混合物を冷
却後、水とクロロホルムを加えて分配し、水層をさらに
クロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合せ
て、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣
をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、2-ベ
ンジリデンヒドラゾノ-3-エトキシカルボニルメチル
-1-メトキシカルボニルメチルイミダゾリジン-4-
オン320mgを得た。

【0127】NMR (CDCl₃) δ ppm:

8.13 (s, 1H)

7.25~7.60 (m, 5H)

4.71 (s, 2H)

4.41 (s, 2H)

4.14 (s, 2H)

4.17 (q, J=5.9 Hz, 2H)

3.71 (s, 3H)

1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0128】(2) これにメタノール15ml、2N水酸
化ナトリウム3mlを加えて、室温下にて2時間攪拌し
た。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水3mlを加
え、1N塩酸で中和した。不溶物を濾過し、濾液を再び
減圧濃縮し、メタノールにより、再結晶して2-ベンジ
リデンヒドラゾノ-1, 3-ジカルボキシメチルイミダ
ゾリジン-4-オン180mgを得た。

【0129】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8.12 (s, 1H)

7.33~7.79 (m, 5H)

4.67 (s, 2H)

4.26 (s, 2H)

4.19 (s, 2H)。

【0130】実施例8

(1) 実施例7の(1)で得た2-ベンジリデンヒドラゾノ
-3-エトキシカルボニルメチル-1-メトキシカルボ
ニルメチルイミダゾリジン-4-オン230mgに、0.
5N塩酸10mlを加え、水蒸気蒸留を40分間行っ
た。反応混合物を冷却後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲ
ルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホル
ム-酢酸エチル=1:2 (V/V) 混合溶媒により溶出
し、7-エトキシカルボニルメチル-1, 4, 5, 7-
テトラアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン-5-エン-
3, 8-ジオン60mgを得た。

【0131】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

10.24 (s, 1H)

4.20 (s, 2H)

4.04 (q, J=6.91 Hz, 2H)

3.98 (s, 2H)

1.20 (t, J=6.81 Hz, 3H)

m. p. 188~193°C。

【0132】(2) これにエタノール5ml、2N水酸化
ナトリウム0.3mlを加えて、室温下にて、2時間攪
拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水に溶解さ
せ、1N塩酸で中和し、再び減圧下濃縮しメタノールに
より、再結晶し、7-カルボキシメチル-1, 4, 5,
7-テトラアザビシクロ〔4, 3, 0〕ノナン-5-エ
ン-3, 8-ジオン29mgを得た。

【0133】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8.44 (brs, 1H)

4.33 (s, 2H)

4.09 (s, 2H)

3.93 (s, 2H)。

【0134】実施例9

(1) 60%水素化ナトリウム192mgをDMF 20ml
に氷冷下に懸濁させ、これに、2-イソプロピリデンヒ

10

20

30

40

50

ドラゾノチアゾリジン-4-オン716mgのDMF溶液約5mlを徐々に加えて、30分間攪拌した後、クロロ酢酸エチル588mgをゆっくり滴下し、室温下にて3時間攪拌した。

【0135】反応混合物に水とクロロホルムを加えて分配し、有機層を水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=10:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン870mgを得た。

【0136】NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 4.49 (s, 2H)
- 4.21 (q, J=7.03 Hz, 2H)
- 3.82 (s, 2H)
- 2.01 (d, J=6.38 Hz, 6H)
- 1.26 (t, J=7.25 Hz, 3H)
- m. p. 60~62°C.

【0137】(2) 上記で得た化合物870mgに、氷冷下、メタノール20mlおよび水酸化ナトリウム3mlを加え、1時間攪拌した。反応混合物に、1N塩酸を加えて、中和し、減圧下濃縮し、エタノールにより再結晶し、3-カルボキシメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン280mgを得た。

【0138】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

- 3.97 (s, 2H)
- 3.81 (s, 2H)
- 1.97 (s, 6H)。

【0139】上記(1)及び(2)と同様の操作により、適当な出発原料を用いて、下記各化合物を得た。

【0140】(3) 5-ベンジリデン-2-ベンジリデンヒドラゾノ-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

- 8.53 (s, 1H)
- 7.50~7.81 (m, 11H)
- 4.16 (s, 2H)
- m. p. 300°C以上。

【0141】(4) 3-(3-カルボキシプロピル)-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

- 7.12 (d, J=9.01 Hz, 1H)
- 6.81~7.83 (m, 15H)
- 3.93 (t, J=6.1 Hz, 2H)
- 1.71~2.38 (m, 4H)。

【0142】(5) 3-(5-カルボキシペンチル)-2-シンナミリデンヒドラゾノ-5-シンナミリデンチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 8.21 (s, 1H)
- 6.83~7.59 (m, 15H)
- 3.91 (t, J=6.03 Hz, 2H)
- 1.44~2.54 (m, 8H)。

【0143】実施例10

(1) 実施例9の(1)で得た3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン2.0g、0.5N塩酸30mlを加えて、水蒸気蒸留を15分間行った。反応混合物を冷却し、析出した沈殿を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム溶液とクロロホルムを加えて、分配し、有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=4:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、3-エトキシカルボニルメチル-2-ヒドラゾノチアゾリジン-4-オン870mgを得た。

【0144】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

- 5.26 (s, 2H)
- 4.29 (s, 2H)
- 4.12 (q, J=7.03 Hz, 2H)
- 1.19 (t, J=7.04 Hz, 3H)。

【0145】(2) また、飽和炭酸水素ナトリウム層と水層とを合せて、減圧濃縮し、残渣をエタノールに懸濁後、不溶物を濾去し、濾液を再び減圧濃縮し、水により再結晶を行い、閉環体として、2H-チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアジン-3,6(4H,7H)-ジオン315mgを得た。

【0146】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

- 10.79 (s, 1H)
- 4.09 (s, 4H)。

【0147】(3) 上記(1)で得た化合物200mgに、氷冷下、ジオキサソラン15ml、水3ml、炭酸カリウム76mgおよび2,4-ジニトロベンゼンスルホンクロライド300mgを加えた後、室温下にて、1時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム-酢酸エチル=1:1 (V/V) 混合溶媒により溶出し、2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチルチアゾリジン-4-オン180mgを得た。

【0148】NMR (CDCl₃) δ ppm:

- 8.63 (s, 1H)
- 8.54 (d, J=8.57 Hz, 1H)
- 8.26 (d, J=8.35 Hz, 1H)
- 4.29 (s, 2H)
- 4.14 (q, J=7.01 Hz, 2H)
- 3.92 (s, 2H)
- 1.24 (t, J=7.04 Hz, 3H)

m. p. 163~165°C.

33

【0149】(4) 上記(3) で得た化合物180mgに、エタノール5mlと水酸化ナトリウム0.5mlを加えて室温下20時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、1N塩酸で中和した。不溶物を濾取し、水およびエーテルで洗浄し、3-カルボキシメチル-2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン130mgを得た。

【0150】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8.86 (s, 1H)
8.63 (d, J=8.57 Hz, 1H)
8.23 (d, J=8.57 Hz, 1H)
4.21 (s, 2H)
4.14 (s, 2H)。

【0151】上記(3) ~ (4) と同様の操作により下記化合物を得た。

【0152】(5) 3-カルボキシメチル-2-(2-ニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (CD₃OD) δ ppm:

7.59~8.04 (m, 4H)
4.21 (s, 2H)
3.95 (s, 2H)。

【0153】(6) 2-(4-ブロモベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-オン

NMR (CD₃OD) δ ppm:

7.74 (s, 4H)
4.32 (s, 2H)
3.98 (s, 2H)。

【0154】(7) 3-エトキシカルボニルメチル-2-フェニルアセチルヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

7.24 (s, 5H)
4.58 (s, 2H)
4.19 (q, J=7.0 Hz, 2H)
4.01 (s, 2H)
3.72 (s, 2H)
1.23 (t, J=6.9 Hz, 3H)
m. p. 200~203°C。

【0155】(8) 3-エトキシカルボニルメチル-2-(4-メトキシベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

7.80 (d, J=8.79 Hz, 2H)
6.95 (d, J=8.79 Hz, 2H)
4.35 (s, 2H)
4.13 (q, J=7.25 Hz, 2H)
3.86 (s, 5H)
1.22 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

【0156】実施例11

34

(1) 実施例9の(1) で得た3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン1.03gに、酢酸ナトリウム984mg、酢酸10ml、シナムアルデヒド2.54gを加え、110~120°Cで16時間攪拌した。反応混合液に、水20mlを加え、析出する結晶を濾取し、ベンゼン-n-ヘキサンより再結晶し、淡黄色結晶として3-エトキシカルボニルメチル-2-シナミリデンヒドラゾノ-5-シナミリデンチアゾリジン-4-オン810mgを得た。m. p. 210~212°C。

【0157】(2) 以下実施例2(2)と同様の操作により3-カルボキシメチル-2-シナミリデンヒドラゾノ-5-シナミリデンチアゾリジン-4-オンを得た。

【0158】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8.29 (d, J=8.13 Hz, 1H)
6.89~7.72 (m, 15H)
4.48 (s, 2H)
m. p. 300°C以上。

【0159】上記と同様の操作により、下記化合物を得た。

【0160】(3) 3-カルボキシメチル-2-(4-フルオロベンジリデンヒドラゾノ)-5-(4-フルオロベンジリデン)チアゾリジン-4-オンを得た。

【0161】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8.53 (s, 1H)
7.22~7.89 (m, 9H)
4.13 (s, 2H)。

【0162】実施例12

(1) 2-ヒドラゾノチアゾリジン-4-オン1.31gに、氷冷下、エーテル20ml、水5ml、炭酸水素ナトリウム840mgおよび2,4-ジニトロベンゼンスルホニルクロライド3.20gを加え、同温度で2時間、室温下で20時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残渣に水と酢酸エチルを加えて分配し、有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、再び減圧濃縮し、残渣をエタノール-水で再結晶し、微黄色針晶として2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン600mgを得た。m. p. 204~206°C。

【0163】上記と同様の操作により、下記化合物を得た。

【0164】(2) 2-(4-トルエンスルホノヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン
m. p. 163~165°C。

【0165】(3) 2-(2,4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)イミダゾリジン-4-オン
NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8.85 (s, 1H)
8.69 (d, J=8.58 Hz, 1H)
8.31 (d, J=8.58 Hz, 1H)

3. 87 (s, 2H)。

【0166】実施例13

(1) 実施例9の(1)で得た3-エトキシカルボニルメチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン514mg、酢酸ナトリウム197mg、酢酸10ml、テレフタルアルデヒドリックアシッドメチルエステル393mgの混合液を80℃で3時間撹拌した。反応混合液を冷却し、水を加え、析出する結晶を濾取し、水およびエーテルで洗浄し、710mgの3-エトキシカルボニルメチル-2-(4-メトキシカルボニルベンジリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オンを得た。

【0167】(2) 実施例2の(2)と同様の加水分解反応により、2-(4-カルボキシベンジリデンヒドラゾノ)-3-カルボキシメチルチアゾリジン-4-オンを得た。

【0168】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8. 52 (s, 1H)
7. 71~8. 12 (m, 4H)
4. 41 (s, 2H)
4. 09 (s, 2H)。

【0169】上記(1)及び(2)と同様の操作により下記化合物を得た。

【0170】(3) 3-カルボキシメチル-2-サリチリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

10. 72 (s, 1H)
8. 68 (s, 1H)
6. 83~7. 63 (m, 4H)
4. 40 (s, 2H)
4. 14 (s, 2H)

m. p. 258~263℃。

【0171】実施例14

(1) 実施例9の(1)と同様にして3-シクロペンチル-2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オンを得た。m. p. 61~63℃。

【0172】上記と同様にして、下記化合物を得た。

【0173】(2) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-フェノキシアセチルチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

6. 89~7. 26 (m, 5H)
4. 84 (s, 2H)
4. 15 (s, 2H)
2. 02 (s, 6H)

m. p. 172~175℃。

【0174】(3) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-メトキシカルボニルフェノキシアセチルチアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

7. 98 (d, J=8. 35Hz, 2H)
6. 94 (d, J=8. 35Hz, 2H)

4. 89 (s, 2H)

4. 16 (s, 2H)

3. 87 (s, 3H)

2. 01 (s, 6H)。

【0175】(4) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1-メトキシカルボニルメチル-3-メチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

4. 58 (s, 2H)
3. 95 (s, 2H)
3. 72 (s, 3H)
3. 07 (s, 3H)
1. 93 (d, J=2. 64Hz, 6H)
m. p. 90~92℃。

【0176】(5) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-3-メチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

5. 65 (brs, 1H)
3. 97 (s, 2H)
3. 11 (s, 3H)
2. 02 (d, J=2. 63Hz, 6H)。

【0177】(6) 2-イソプロピリデンヒドラゾノ-1, 3-ジメチルイミダゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

3. 83 (s, 2H)
3. 37 (s, 3H)
3. 05 (s, 3H)
1. 99 (s, 6H)。

【0178】実施例15

(1) 公知の方法 [Can. J. Chem., 37, 1597-1607(1959)] により合成した2-イソプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン716mg、酢酸ナトリウム394mg、酢酸10ml、テレフタルアルデヒドリックアシッド720mgの混合液を80℃で16時間撹拌した。反応混合液に水とクロロホルムを加え、分配し、水層をさらにクロロホルムで3回抽出した。有機層と抽出液を合わせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにチャージし、クロロホルム・メタノール=50:1 (v/v) 混合溶媒により溶出し、2-(4-カルボキシベンジリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オンを得た。

【0179】NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

8. 46 (s, 1H)
7. 77~8. 12 (m, 4H)
3. 91 (s, 2H)
m. p. 300℃以上。

【0180】上記と同様の方法により下記化合物を得た。

【0181】(2) 2-(4-カルボキシフェノキシエチリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

37

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

12. 20 (brs, 1H)
 7. 83~7. 93 (m, 3H)
 7. 06 (d, J=8. 57 Hz, 2H)
 4. 86 (d, J=4. 62 Hz, 2H)
 3. 85 (s, 2H)

m. p. 255~260°C.

【0182】(3) 2-(3, 4, 5-トリメトキシベンジリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11. 87 (brs, 1H)
 8. 29 (s, 1H)
 7. 07 (s, 2H)
 8. 81 (s, 9H)
 3. 71 (s, 2H)。

【0183】(4) 2-フェニルプロピリデンヒドラゾノチアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

11. 69 (brs, 1H)
 7. 71 (t, J=5. 1 Hz, 1H)
 7. 23 (s, 5H)
 3. 80 (s, 2H)
 2. 49~2. 83 (m, 4H)。

【0184】(5) 2-(2-ニトロシンナミリデンヒドラゾノ)チアゾリジン-4-オン

NMR (DMSO-d₆) δ ppm:

7. 0~8. 25 (m, 7H)
 3. 81 (s, 2H)

実施例16

(1) 実施例10の(3)で得た2-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチルチアゾリジン-4-オンについて実施例4の(1)と同様の操作を行い5-シンナミリデン-2-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチルチアゾリジン-4-オンを得た。

【0185】NMR (CDCl₃) δ ppm:

8. 68 (s, 1H)
 8. 55 (d, J=8. 35 Hz, 1H)
 8. 27 (d, J=8. 57 Hz, 1H)
 6. 63~7. 60 (m, 8H)
 4. 41 (s, 2H)
 4. 15 (q, J=6. 81 Hz, 2H)

38

1. 23 (t, J=5. 49 Hz, 3H)。

【0186】上記と同様の操作により下記化合物を得た。

【0187】(2) 2-(2, 4-ジニトロベンゼンスルホノヒドラゾノ)-3-エトキシカルボニルメチル-5-(2-α-メチルシンナミリデン)チアゾリジン-4-オン

NMR (CDCl₃) δ ppm:

8. 69 (s, 1H)
 10 8. 55 (d, J=8. 79 Hz, 1H)
 8. 28 (d, J=7. 92 Hz, 1H)
 6. 80~7. 59 (m, 7H)
 4. 42 (s, 2H)
 4. 15 (q, J=7. 25 Hz, 2H)
 2. 30 (s, 3H)
 1. 23 (t, J=6. 59 Hz, 3H)。

【0188】薬理試験1

下記の方法に従い、試験管内におけるメイラード反応を阻害する本発明化合物の効果を測定した。即ち、pH

- 20 7. 4の0. 5M磷酸ナトリウム緩衝液に、1. 00mg/mlの濃度のウシ血清アルブミン、400mMの濃度のグルコース、さらに5mMの試験薬剤を溶解させ、37°Cで2週間培養した。ただし、試験薬剤のうち、実施例1(3)、実施例2(5)、実施例5(3)及び(4)、実施例6(1)、実施例9(2)、実施例10(5)、実施例12(1)及び実施例15(1)の各化合物については、6mM濃度になるように溶解させ37°Cで12日間培養した。培養後、培養液を0. 01% (w/v) Tween 80を含む磷酸緩衝化生理食塩水で100倍希釈し、励起波長370nm、蛍光波長440nmで蛍光測定した。阻害率は、以下の式により算出した。

$$\text{【0189】阻害率(\%)} = \{ [(A-B) - (C-D)] / (A-B) \} \times 100$$

[式中、Aは、(ウシ血清アルブミン+グルコース)の蛍光、Bは、ウシ血清アルブミンの蛍光、Cは、(ウシ血清アルブミン+グルコース+本発明化合物)の蛍光、Dは、(ウシ血清アルブミン+本発明化合物)の蛍光をそれぞれ示す。] 結果を下記表1に示す。

- 40 【0190】

【表1】

実施例 番 号	阻 害 率 (%)	実施例 番 号	阻 害 率 (%)
1 (1)	9 1	9 (4)	9 5
1 (2)	1 0	9 (5)	8 9
1 (3)	2 6	10 (1)	2 2
1 (4)	1 0	10 (2)	1 6
1 (5)	2 7	10 (3)	8 6
1 (6)	1 3	10 (4)	6 9
1 (7)	4	10 (5)	5 9
1 (8)	7	10 (6)	1 4
1 (9)	8	10 (7)	1 3
1 (10)	1 8	10 (8)	1 2
1 (11)	3 9	11 (1)	7
2 (1)	2	11 (2)	8 1
2 (2)	4	11 (3)	3 0
2 (3)	2 5	12 (1)	9 2
2 (4)	6	12 (2)	2 6
2 (5)	4 6	12 (3)	9 3
3 (1)	4 9	13 (1)	1 2
3 (2)	2 4	13 (2)	3 3
3 (3)	5	13 (3)	4 1
3 (4)	9	14 (1)	2 7
4 (1)	5	14 (2)	5
4 (2)	8 8	14 (3)	1 0
5 (2)	1 1	14 (4)	3
5 (3)	4 3	14 (5)	8 2
5 (4)	4 4	14 (6)	3 3
5 (5)	7	15 (1)	6 7
5 (6)	5 4	15 (2)	4 3
5 (7)	5	15 (3)	2 4
6 (1)	7 0	15 (4)	1 0
7 (1)	9	15 (5)	4 3
7 (2)	2	16 (1)	8 9
8 (1)	1 0	16 (2)	9 5
8 (2)	1 7	化合物 A	6 1
9 (1)	3 4	化合物 B	7 3
9 (2)	6 3	化合物 C	4 1
9 (3)	5 9		

化合物 A : 2-ヒドラソノチアゾリジン-4-オン
 化合物 B : イソプロピリデンヒドラソノチアゾリジン-4-オン
 化合物 C : 2-ヒドラソノイミダゾリジン-4-オン

【0191】薬理試験2

DIABETES, 第40巻, 第1328~1334頁
 (1991年)に記載の方法に準じて試験を行なった。
 即ち、絶食雄性SDラット(体重170~200g)
 へ、ストレプトゾシン(以下「STZ」という)(50
 mg/kg)を静注し、6日後に血糖を測定し、200
 mg/dl以上を示したものをを用いた。このSTZ糖尿
 病ラットについて、24時間の蓄尿中のアルブミンをE
 LISAにより定量し、2群に分け、1群(n=7)に

試験薬剤(実施例12(1)の化合物、10mg/kg
 g)を、1群(n=7)には、試験薬剤を含まない溶液
 を投与し対照群とした。試験薬剤の溶解液には、0.0
 1%のポリソルベイト80を含む生理食塩液を使用し、
 対照群にはこの溶解液のみを投与した。また、無処置の
 同系ラットを正常対照群(n=6)とし、比較検討を行
 なった。投与方法は、腹腔内投与を用い、1日1回の投
 与を6週間行なった。投与開始から2週間後、4週間後
 及び6週間後の尿中アルブミン排泄量を求めた。結果を

図1に示す。

【0192】図1から次のことがわかる。即ち、尿中アルブミン排泄量において、投与後2週間目より、試験薬剤投与群に抑制効果が認められた。そして、この抑制効果は、その後、6週間持続し、最終的に対照群と比較した場合、54%抑制を示していた。

【0193】製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

【0194】

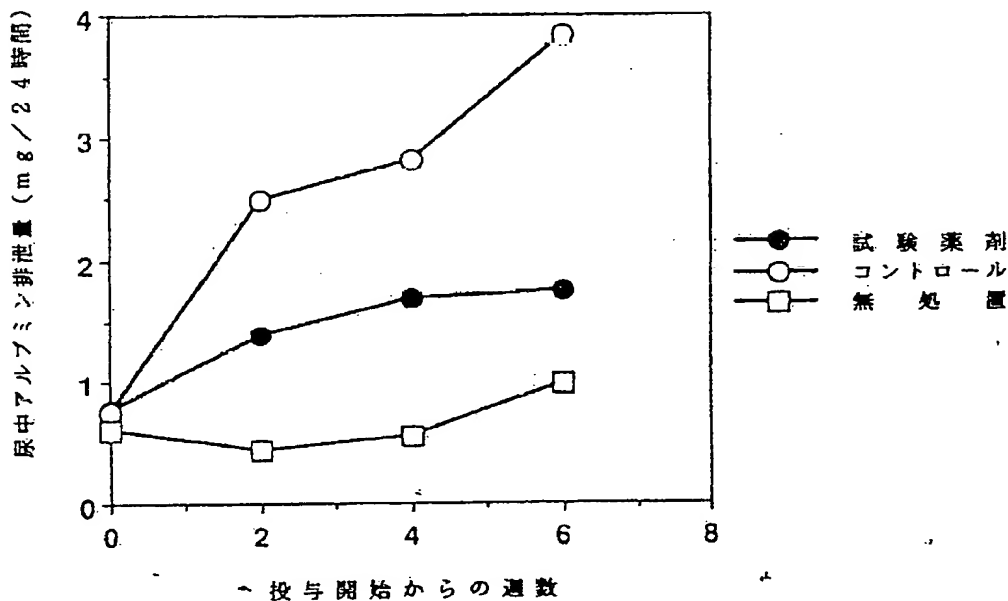
実施例10の(3)

ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
ステアリン酸マグネシウム	0.2 g
結晶セルロース	0.2 g
	4.6 g

【図面の簡単な説明】

【図1】尿中アルブミン排泄量の経時的変化を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I
C07D277/54		9051-4C	
487/04	144	7019-4C	
513/04	341	8415-4C	

技術表示箇所

(72)発明者 石川 伸太郎
京都府京都市左京区山端8-59 修学院
住宅A-302

(72)発明者 安村 貢一
滋賀県大津市打出浜8番11-401